Sub redacția
I. TEODORESCU
EXARCU



FIZIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA RESPIRAȚIEI

EDITURA MEDICALĂ

«Fiziologia și fiziopatologia respirației» prezintă sintetic achizițiile deosebit de ample efectuate în ultimele decenii în domeniul funcției respiratorii.

Progresul mijloacelor de explorare a funcțiilor respiratorii la om a dat posibilitatea să se analizeze în detaliu mecanismele complexe ale schimburilor gazoase. Astfel că, la ora actuală, pot fi conturate cu precizie satisfăcătoare nu numai procesul respirației la omul normal ci și fiziopatologia anomaliilor întîlnite în diferitele boli ale plămînilor, ori în afecțiuni care perturbă funcția normală a acestora.

Volumul este alcătuit din două secțiuni. În prima sînt prezentate mecanismele schimbului gazos în organismul normal; cea de a doua secțiune cuprinde o prezentare generală a modalităților de producere a insuficienței respiratorii și o parte specială în care sînt prezentate particularitățile tulburării funcției respiratorii a plămînilor în diferite boli asociate cu insuficiența respiratorie.

Lucrarea este destinată medicilor de toate specialitățile și studenților în medicină.

ÎN CURÎND VA APĂREA

Redactat de un colectiv constituit dintr-un fiziolog, un fiziopatolog și un nefrolog, volumul «Fiziologia și fiziopatologia excreției» cuprinde un bogat material asupra activității normale și patologice a rinichilor și a altor organe excretoare. Din cuprinsul volumului menționăm: anatomia funcțională a rinichiului; inervația renală; metabolismul renal; reglarea activității renale. Funcția de elaborare a urinii — oliguriile și poliuriile. Funcțiile renale în menținerea homeostaziei volumului și osmolarității lichidelor organismului — edemele și deshidratările. Funcțiile renale în menținerea homeostaziei acido-bazice — acidozele și alcalozele. Funcția de eliminare a urinii — retențiile și incontinențele de urină. Principalele simptome nefrologice (proteinuria, hematuria, piuria, chiluria, hemoglobinuria, cilindruria etc.). Fiziopatologia sindromului nefrotic. Fiziopatologia hipertensiunii de origine renală. Fiziopatologia insuficienței renale acute și cronice. Transplantul renal. Explorarea funcțională renală. Alte căi de excreție.

Volumul, redactat pe baza concepțiilor moderne de fiziologie și fiziopatologie renală și a experienței autorilor, se adresează medicilor de toate specialitățile și studenților în medicină.

Lei 34



FIZIOLOGIA ŞI

ŞTEFAN DUŢU
I. TEODORESCU EXARCU

FIZIOLOGIA ŞI FIZIOPATOLOGIA RESPIRAŢIEI

1979

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREŞTI

TABLA DE MATERII

FIZIOPATOLOGIA RESPIRAȚIEI

ADDENDA

CONTENTS

RESPIRATORY PHYSIOLOGY

RESPIRATORY PATHOPHYSIOLOGY

ADDENDUM

СОДЕРЖАНИЕ

ФИЗИОЛОГИЯ ДЫХАНИЯ

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДЫХАНИЯ

АДДЕНДА

ABREVIERI

VOLUME PULMONARE

V — Volum de gaz
CV — Capacitate vitală
VR — Volum rezidual
CPT — Capacitate pulmonară totală
CRF — Capacitate reziduală funcțională
CI — Capacitate inspiratorie
VT — Volum curent
VIR — Volum inspirator de rezervă
VER — Volum expirator de rezervă
VGIT — Volum gazos intratoracic (= CRF)

VENTILAȚIE

$\dot{V}$ — Ventilație-minut, dar și Flux sau debit de gaz
Vmx — Ventilație maximă
VEMS — Volum expirator maxim pe secundă
VIMS — Volum inspirator maxim pe secundă
PEFR — Debit expirator maxim instantaneu de vîrf
$\dot{V}$Emx50 — Debit expirator maxim instantaneu la 50% CV
PIFR — Debit inspirator maxim instantaneu de vîrf
$\dot{V}$Imx50 — Debit inspirator maxim instantaneu la 50% CV
$\dot{V}$A — Ventilație alveolară
$\dot{V}$sm — Ventilația spațiului mort
Vsm anat — Spațiu mort anatomic
Vsm fiziol — Spațiu mort fiziologic

MECANICA VENTILAȚIEI

Cst — complianță statică
Cdin — complianță dinamică
PImx — presiune inspiratorie maximă
Raw — rezistență la flux în căile aeriene (pletismografică)
RP — rezistență pulmonară la flux (măsurată prin metoda sondei esofagiene)
Rtot — rezistență totală la flux (măsurată cu ajutorul respiratorului)
Gaw — conductanța căilor aeriene pentru fluxul de aer
Gaw/VGIT — conductanță specifică
Wtot — travaliu ventilator total
WP — travaliu (lucrul mecanic) ventilator pulmonar
WPres — travaliu pulmonar rezistiv
WPel — travaliu pulmonar elastic

DISTRIBUȚIA

TAI He — timp de amestec intrapulmonar al heliului
$\dot{V}/\dot{Q}$ — raport ventilație-perfuzie

DIFUZIUNEA

Tl — factor de transfer al gazelor prin membrana alveolocapilară; Tlco=factor de transfer pentru oxidul de carbon
Dm — capacitate de difuziune a membranei alveolo-capilare
Vc — volum sanguin capilar pulmonar

GAZE RESPIRATORII SANGUINE

Cao_2 — concentrația O_2 în sîngele arterial
$C\bar{v}o_2$ — concentrația O_2 în sîngele venos amestecat
$Caco_2$ — concentrația CO_2 în sîngele arterial
$C\bar{v}co_2$ — concentrația CO_2 în sîngele venos amestecat
Pao_2 — presiune parțială a O_2 în sîngele arterial
$P\bar{v}o_2$ — presiune parțială a O_2 în sîngele venos amestecat
Pco_2 — presiune parțială a O_2 în sîngele din capilarele pulmonare
$Paco_2$ — presiune parțială a CO_2 în sîngele arterial
$P\bar{v}co_2$ — presiune parțială a CO_2 în sîngele venos amestecat
$Pcco_2$ — presiune parțială a CO_2 în sîngele din capilarele pulmonare
Sao_2 — saturație cu O_2 a sîngelui arterial

GAZE RESPIRATORII ÎN AER

FIo_2 — concentrația fracțională a O_2 în aerul inspirat

FE_{O_2} — concentrația fracțională a O_2 în aerul expirat

$F\overline{A}_{O_2}$ — concentrația fracțională a O_2 în aerul alveolar

FI_{CO_2} — concentrație fracțională a CO_2 în aerul inspirat

FE_{CO_2} — concentrație fracțională a CO_2 în aerul expirat

FA_{CO_2} — concentrație fracțională a CO_2 în aerul alveolar

PA_{O_2} — presiune parțială a O_2 în aerul alveolar

PA_{CO_2} — presiune parțială a CO_2 în aerul alveolar

PI_{O_2} — presiune parțială a O_2 în aerul inspirat

PE_{O_2} — presiune parțială a O_2 în aerul expirat

PE_{CO_2} — presiune parțială a CO_2 în aerul expirat

$P(\overline{A}-a)O_2$ — gradient alveolo-arterial de O_2

$P(a-A)CO_2$ — gradient arterio-alveolar de CO_2

PERFUZIA SANGUINĂ

$\dot{Q}$ — debit sanguin

$\dot{Q}P$ — debit sanguin pulmonar

$\dot{Q}sc$ — debit sanguin de scurtcircuit

PaP — presiune arterială pulmonară medie

P„cP“ — presiune „capilară“ pulmonară

a — arterial

$\bar{v}$ — venos amestecat

c — capilar

A — alveolar

E — expirator

I — inspirator

INTRODUCERE

Organismele vii pot fi considerate, din punct de vedere termodinamic, ca sisteme deschise în stare de regim constant, în mare măsură autoreglate și constituite, la rîndul lor, din multiple subsisteme de asemenea deschise (sisteme, organe, celule, mecanisme intracelulare de reacție). Funcția întregului sistem și a diverselor sale subsisteme necesită un consum permanent de energie, pe care o furnizează oxidarea intracelulară a diverselor materiale energogenetice în prezența O_2 molecular. Procesele oxidative celulare generează și CO_2, care trebuie eliminat prompt din organism, deoarece, prin corelațiile pe care le are cu acidul carbonic, poate altera echilibrul acidobazic celular. Respirația este funcția prin care se asigură atît aportul continuu și adecvat de O_2 din aerul atmosferic pînă la nivelul sediilor celulare de utilizare, cît și circulația în sens invers a CO_2, produs permanent al metabolismului celular.

Organismele unicelulare (protozoarele) nu posedă un aparat respirator, prelevarea O_2 din mediul lichidian și eliminarea în același mediu a CO_2 realizîndu-se prin difuziune. La insecte există un sistem respirator independent de cel circulator, gazele circulînd liber printr-un sistem traheal, care se termină în țesuturile profunde prin traheole. La celenterate, pești, amfibii și reptile există forme variate de coordonare a sistemelor ventilator și circulator pentru funcția respiratorie, iar păsările au un sistem ventilator unic în care fluxul unidirecțional al aerului prin plămîni este asigurat de saci de aer care se umplu și se golesc sub acțiunea contracției mușchilor scheletici adiacenți. La mamifere și la om funcția respiratorie este realizată prin activitatea coordonată a două sisteme de pompă: un sistem care mișcă aerul într-un dispozitiv ramificat de tuburi (căile aerifere) și un sistem hemodinamic care împinge permanent sînge prin capilare. Ramificațiile celor două sisteme de pompă se apropie progresiv, la nivelul plămînilor cele două fluide în mișcare (aerul și sîngele) fiind separate doar printr-o membrană foarte subțire — membrana alveolo-capilară —, care permite desfășurarea nestingherită a schimburilor gazoase.

Polul pulmonar al sistemului respirator, la nivelul căruia se realizează schimburile de gaze dintre organism și mediul înconjurător, constituie respirația externă (pulmonară), iar polul tisular, la nivelul căruia au loc atît schimburile gazoase — de sens invers celor din plămîni —, între sîngele capilar și lichidele intracelulare (prin intermediul lichidelor interstițiale), cît și utilizarea O_2 și generarea CO_2, este denumit respirație internă (celulară) sau metabolism oxidativ. Cei doi poli terminali ai sistemului respirator — pulmonar și celular — se află într-o corelație dinamică permanentă prin intermediul sîngelui, care transportă gazele respiratorii în plasmă și eritro-

cite, atît sub formă de soluţie cît şi ca diverse combinaţii chimice. Astfel ventilaţia pulmonară poate satisface permanent şi cît mai adecvat necesităţile variabile ale respiraţiei celulare în diverse situaţii obişnuite şi / sau neobişnuite, dovada eficienţei respiraţiei fiind păstrarea homeostaziei gazelor sanguine, adică menţinerea în limite de variaţii strînse a Pao_2 şi a $Paco_2$.

Aerul atmosferic este adus pînă la suprafaţa de schimb printr-un sistem de tuburi — arborele bronşic —, care se ramifică dicotomic de 20—30 de ori şi se termină în canalele alveolare, în care se deschid nişte saci cu pereţii extrem de subţiri — alveolele. Prin divizarea de numai 20 de ori a arborelui bronşic se ajunge la un milion de ramificaţii, care, la rîndul lor, deservesc aproximativ 300 milioane de alveole. Circulaţia aerului prin căile respiratorii este consecinţa variaţiilor ritmice ale presiunii intratoracice, apărute ca urmare a contracţiei şi, respectiv, a relaxării musculaturii respiratorii. Plămînii, care aderă intim prin pleura viscerală de pleura parietală, vor suferi pasiv modificări de volum similare cu cele ale cutiei toracice. În timpul inspiraţiei expansiunea pulmonară va produce scăderea presiunii din căile respiratorii, ceea ce va avea ca urmare un influx de aer atmosferic pînă la nivel alveolar, iar reculul elastic pasiv din timpul expiraţiei va expulza în exterior bună parte din aerul alveolar prin arborele bronşic şi trahee. Pompa de aer este deci lipsită de valve şi asigură mişcarea aerului prin creiarea ritmică de presiuni subatmosferice.

Sîngele venos este împins ritmic de ventriculul drept în artera pulmonară şi apoi în ramificaţiile din ce în ce mai mici ale acesteia pînă la capilarele din pereţii alveolari. Ventriculul drept este o pompă sanguină cu deplasament variabil (egal cu cel al ventriculului stîng) şi cu frecvenţă diferită, care împinge sîngele într-o singură direcţie, ca urmare a prezenţei în ramificaţiile arterelor pulmonare a unor valvule ce nu permit refluxul sanguin. Progresiunea sîngelui în ramificaţiile arterei pulmonare se face, deci, sub acţiunea unei presiuni pozitive intermitente, aspect care se pierde progresiv pînă la nivelul capilarelor perialveolare, în care scurgerea sîngelui este aproape continuă.

Suprafaţa la nivelul căreia au loc schimburile gazoase pulmonare — membrana alveolo-capilară — este zona de contiguitate între ramificaţiile cele mai mici ale pompei de aer (ducturile alveolare şi alveolele) şi ramificaţiile cele mai mici ale pompei de sînge (capilarele perialveolare). Membrana alveolo-capilară separă sîngele încărcat cu CO_2 şi sărăcit în O_2 din capilarele perialveolare, de aerul alveolar cu un conţinut mai redus de CO_2 dar bogat în O_2. Avînd o suprafaţă de aproximativ 60 m^2 şi o grosime variată între 0,2 şi 0,4 μ (pe alocuri atingînd 1,0 μ), membrana alveolo-capilară permite ca în mai puţin de 0,7 sec — timpul cît sîngele străbate capilarele perialveolare — să se realizeze schimbul de gaze.

Schimburile gazoase pulmonare, ca de altfel şi cele tisulare, se fac pe baza difuziunii simple, fiind consecinţa gradientului presiunilor parţiale ale O_2 şi CO_2 din aerul alveolar şi din sîngele din capilarele perialveolare şi continuă pînă la egalizarea presiunilor dintre cele două medii. Gradientul există permanent, deoarece aerul alveolar este reîmprospătat la fiecare nouă inspiraţie printr-un influx de aer atmosferic, practic lipsit de CO_2 şi cu un conţinut ridicat în O_2, care se diluează în aerul alveolar, iar sîngele venos amestecat circulă continuu prin capilarele perialveolare, ca urmare a activităţii ritmice a ventriculului drept.

La mamiferele superioare şi la om respiraţia pulmonară este constituită

dintr-un set de procese fiziologice — coordonate şi reglate prin mecanisme extrem de eficiente — care vor fi prezentate separat, cu toate că activitatea lor nu poate fi concepută decît integrată. Aceste procese sînt:

— *Ventilaţia* este procesul caracterizat prin fluxul alternativ de aer între mediul extern şi spaţiile alveolare, care înlocuieşte permanent în aerul alveolar O_2 difuzat în sînge şi elimină excesul de CO_2 adus de la ţesuturi. Datorită ventilaţiei compoziţia amestecului gazos alveolar este menţinută aproape constantă, deşi permanent există tendinţa de a se modifica consecutiv transferurilor gazoase ce au loc prin membrana alveolo-capilară (pierdere de O_2 şi îmbogăţire în CO_2). Rata ventilaţiei depinde de necesităţile organismului, putînd fi modificată prin variaţii ale frecvenţei respiraţiilor, ale volumului curent, sau ale ambilor parametri.

— *Circulaţia pulmonară* aduce permanent în capilarele perialveolare sînge venos amestecat, sărăcit în O_2 şi îmbogăţit în CO_2 ca rezultat al activităţilor celulare. Circulaţia sîngelui în teritoriul pulmonar se face sub o presiune scăzută şi cu un debit adecvat pentru efectuarea schimburilor gazoase şi depinde de debitul ventriculului drept, fiind în cea mai mare măsură sub controlul hemodinamicii.

— *Corelaţiile dintre ventilaţie şi perfuzie* — raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ — trebuie să fie adecvate la nivelul tuturor alveolelor şi al plămînului în întregime. Aportul intermitent de aer proaspăt la fiecare inspiraţie trebuie să menţină, cu variaţii minime, compoziţia aerului alveolar, dar pentru realizarea unor schimburi gazoase optime este necesar ca şi fluxul sanguin prin capilarele perialveolare să fie normal. În condiţii fiziologice nu există însă o distribuţie ideală a ventilaţiei şi perfuziei diverselor zone pulmonare, dar prin intervenţia unor mecanisme locale diferenţele existente se minimalizează şi pe întreg plămînul ventilaţia este corespunzătoare perfuziei.

— *Difuzarea gazelor* prin membrana alveolo-capilară se efectuează pe baza unui proces pasiv de difuziune, moleculele de gaz deplasîndu-se din zonele cu o concentraţie mai mare spre cele cu o concentraţie mai redusă, pînă la egalizarea presiunilor lor parţiale în cele două medii. Gradientul presiunilor parţiale ale O_2 şi CO_2, care dirijază aceste schimburi, este mult mai mic pentru CO_2 decît pentru O_2 din cauza solubilităţii crescute şi a capacităţii de difuziune ridicate ale gazului carbonic.

— *Schimburile gazoase pulmonare* se fac pe baza legilor fizice şi sînt variabile şi în condiţii fiziologice de la o alveolă la alta, fiind dependente de raportul $\dot{V}/\dot{Q}$, unele alveole fiind hiperventilate faţă de perfuzia lor (raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mare), iar altele fiind hipoventilate faţă de perfuzie (raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mic). Distribuţia neuniformă a raporturilor alveolare $\dot{V}/\dot{Q}$ are ca rezultat creşterea spaţiului mort fiziologic şi a gradientului alveolo-arterial de O_2.

— *Reglarea ventilaţiei* este obligatorie pentru menţinerea permanentă a schimburilor gazoase pulmonare la un nivel corespunzător necesităţilor variabile ale organismului. În funcţie de aferenţele primite de la nivelul mecano — şi chemoreceptorilor, dar şi de la alţi receptori din organism, sistemul nervos central modifică frecvenţa şi amplitudinea respiraţiilor, prin modificarea frecvenţei impulsurilor descărcate musculaturii respiratorii; de asemenea, prin activitatea centrilor nervoşi superiori funcţia respiratorie este integrată în cadrul unor activităţi complexe ale organismului, iar sub influenţă voluntară se poate modifica temporar atît frecvenţa cît şi amplitudinea respiraţiilor. Acţiunile de coordonare şi control exercitate de siste-

mul nervos sînt în realitate mult mai complexe și se exercită nu numai asupra ventilației pulmonare, dar și asupra irigației pulmonare și a distribuției sîngelui în plămîni. Aceste din urmă acțiuni sînt însă mai puțin studiate.

Transportul sanguin al gazelor de la plămîni la țesuturi (O_2) și de la țesuturi la plămîni (CO_2), depinde în cea mai mare măsură de proprietățile hemoglobinei — pigment respirator extrem de bine adaptat funcțiilor sale —, dar este condiționat și de chimia fizică a sîngelui și de reglarea permanentă a circulației arteriale sistemice, care trebuie să asigure o perfuzie tisulară la un nivel optim pentru realizarea schimburilor gazoase.

Respirația tisulară constă dintr-un nou transfer de gaze, de sens invers celui de la nivel pulmonar, urmat de utilizarea O_2 în procesele oxidative celulare și generarea de CO_2 prin procese de decarboxilare. Transferul gazelor între cele două medii lichidiene (sîngele capilar și lichidele celulare), separate prin membranele capilare, lichidul interstițial și membranele celulare, se face de asemenea prin difuziune și este întreținut de gradientele presiunilor parțiale ale O_2 și CO_2 în sînge și în celule.

În cele mai multe forme de viață sursa majoră de energie constă în oxidarea principiilor alimentare de către O_2 molecular, cu eliberarea energiei chimice și stocarea ei intracelulară sub forma legăturilor fosfatmacroergice. Desfășurarea normală a proceselor metabolice celulare necesită deci un aport continuu de O_2, atît pentru oxidarea principiilor alimentare și ca acceptor terminal al electronilor rezultați din procesele oxidative, cît și ca oxidant obligator într-o serie de procese biosintetice și în alte procese nelegate direct de energogeneză.

Sursele energetice celulare sînt glicoliza și, mai ales, ciclul acizilor tricarboxilici.

Glicoliza (calea Embden-Meyerhof) constă în oxidarea anaerobă a glucozei — în cadrul unui lanț de 11 reacții catalizate de enzime prezente în citoplasma celulară — și are ca produși finali piruvatul sau lactatul, în funcție de disponibilitatea de O_2 la nivel celular. În condiții obișnuite glicoliza este o sursă secundară de energie, utilizată atunci cînd energia furnizată prin oxidarea mitocondrială este insuficientă, deoarece oxidarea glicolitică a unui mol gram de glucoză eliberează o cantitate de energie care permite sinteza doar a 4 moli ATP:

1 Glucoză + 2 ATP + 2 Pi + 2 ADP → 2 Lactat + 2 ADP + 4 ATP din care doi se consumă în anumite etape ale procesului, cîștigul energetic net fiind, deci, de numai 2 moli ATP (aproximativ 14 000 calorii).

Ciclul acizilor tricarboxilici (ciclul Krebs) — calea comună de metabolizare celulară a produșilor de metabolism intermediar glucidic, lipidic și protidic — constă dintr-o secvență ciclică de 8 reacții, catalizate de enzime prezente în matricea mitocondrială și are ca produși finali CO_2 și H_2O. În cadrul reacțiilor ciclului Krebs se eliberează prin decarboxilare 6 molecule de CO_2, care vor fi eliminate din celule și preluate de sîngele din capilare, precum și 4 perechi de electroni, care, avînd un nivel energetic inițial foarte ridicat, străbat o serie de sisteme redox, denumite lanțul respirator celular și activează în final O_2 molecular, care, devenit ionic, se va uni rapid cu H^+, formînd apă. Străbaterea lanțului respirator de către electronii eliberați din reacțiile ciclului Krebs este urmată de eliberarea succesivă a energiei lor, care este înmagazinată imediat sub forma legăturilor fosfatmacroergice ale ATP. Ciclul Krebs este furnizorul principal de energie al celulei, oxidarea

pe această cale a unui mol gram de glucoză pînă la CO_2 și H_2O eliberînd 266 000 calorii, care generează 38 moli ATP din ADP și Pi:

$$1 \text{ Glucoză} + 38 \text{ Pi} + 38 \text{ ADP} + 6 O_2 \rightarrow 6 CO_2 + 44 H_2O + 38 \text{ ATP}$$

Celulele organismului avînd echipamente enzimatice diferite vor avea și moduri diferite de procurare a energiei necesară diverselor lor activități, deci, și necesități diferite de O_2.

Pe baza structurii lor metabolice celulele organismului au fost grupate în trei tipuri:

— Structuri tip A, cele mai primitive, sărace în mitocondrii și ca urmare avînd un metabolism predominant glicolitic — de aceea mai puțin sensibile la hipoxie —, dar cu o cale pentozică activă: nevroglia, țesuturile glandulare, celulele SRH, anumite structuri caracterizate prin autoritmicitate (*pace-maker* și țesutul de conducere cardiac), endoteliile vasculare, eritrocitele.

— Structuri tip B, mai noi filogenetic, lipsite de enzimele căii pentozice, dar bogate în mitocondrii, avînd un metabolism predominant de tip oxidativ care le face foarte sensibile la hipoxie: fibrele miocardice și majoritatea neuronilor.

Structurile A și B se găsesc în corelații metabolice intime, anumiți produși de catabolism ai celulelor tip A (acid lactic, acetil CoA) fiind oxidați în mitocondriile celulelor de tip B, de aceea aceste tipuri celulare se găsesc în asociații funcționale (neuron-nevroglie; fibră miocardică — țesut embrionar cardiac; hepatocit-celula Kupffer).

— Structurile tip C sînt echilibrate avînd enzime atît ale căii pentozice, cît și ale căilor glicolitică și oxidativă. În aceste celule orientarea predominantă a metabolismului pe o cale sau alta este condiționată mai ales de disponibilitățile de O_2, aportul insuficient de O_2 față de necesitățile celulare sau inhibarea utilizării celulare a O_2 sub acțiunea anumitor agenți toxici (cianuri) ducînd la intensificarea glicolizei — efectul Pasteur. Probabil că efectul Pasteur depinde de raportul dintre ADP din citoplasmă și din mitocondrii. În condițiile unei rate normale a fosforilării oxidative afinitatea pentru ADP este mai mare la nivel mitocondrial și ca urmare concentrația citoplasmatică a ADP este minimă, la fel ca și rata glicolizei; în schimb, scăderea consumului mitocondrial de O_2 diminuă utilizarea mitocondrială a ADP, crescînd concentrația sa citoplasmatică și rata glicolizei. Relația cantitativă dintre scăderea utilizării mitocondriale a O_2 și creșterea glicolizei nu este încă precizată și de aceea pragul efectului Pasteur nu a fost încă stabilit, putînd apare importante anomalii ale utilizării O_2 înainte de a fi prezentă o creștere semnificativă a glicolizei.

Funcția respiratorie trebuie să se adapteze permanent în timpul activității obișnuite pentru a face față necesităților variate ale metabolismului. În anumite condiții fiziologice (vîrstă, graviditate, efort fizic, hiper — sau hipobarism) aceste adaptări sînt mult mai intense și necesită intervenția unor mecanisme speciale.

În cursul dezvoltării ontogenetice, funcția respiratorie — cu parametri destul de rigizi din timpul vieții intrauterine cînd plămînul fetal este placenta — trebuie să se adapteze prompt la respirația pulmonară, cu parametri mobili și variabili în funcție de necesitățile organismului, de îndată ce fătul este expulzat din uter. Parametrii statici și funcționali respiratori, mai reduși la copii, în concordanță cu dimensiunile somatice, cresc progresiv odată cu dezvoltarea organismului, izbutind permanent să mențină schimburile respiratorii la un nivel corespunzător necesităților metabolice. Atingînd dez-

voltarea și funcționalitatea optimă la adult, cu mici diferențe intersexuale, parametrii respiratori diminuă apoi progresiv, odată cu avansarea în vîrstă, ca urmare a proceselor de involuție a întregului organism, care afectează și plămînii, cușca toracică și mecanismele de reglare a respirației.

Graviditatea implică de asemenea intensificarea schimburilor respiratorii pentru satisfacerea necesităților metabolice crescute ale binomului mamă-făt. Deoarece creșterea progresivă a uterului — devenit organ abdominal — limitează excursiile costale, se modifică tipul respirator, care devine predominant diafragmatic și, ca urmare a diminuării volumelor pulmonare statice și dinamice, se instalează o hiperventilație globală. Probabil că în cadrul mecanismelor de reglare care stau la baza acestor modificări progesteronul deține un rol important, stimulînd ventilația prin efect direct asupra centrilor respiratori sau periferic asupra receptorilor, concomitent scăzînd și rezistența globală a arborelui bronșic la fluxul de aer. Modificările ventilatorii se accentuează în travaliu și apoi dispar rapid în postpartum.

Efortul muscular produce importante adaptări funcționale respiratorii pentru satisfacerea necesităților energetice crescute, contracția musculară realizîndu-se pe baza energiei eliberată prin desfacerea legăturilor fosfatmacroergice ale CF și ATP, care se refac utilizînd energia rezultată prin oxidarea diverselor substraturi energogenetice în ciclul Krebs. Funcționarea acestui ciclu necesită însă un aport mărit de O_2 și, în același timp, eliberează cantități sporite de CO_2, care trebuie eliminate prompt din organism pentru a nu provoca tulburări ale echilibrului acido-bazic. Adaptările respiratorii necesitate de efortul fizic au loc la nivelul tuturor verigilor care asigură aportul de O_2 la nivel tisular și eliminarea CO_2 și sînt coordonate prin mecanisme complexe neuroumorale, declanșate de stimuli care acționează periferic sau central și care, în cazul unui efort de putere moderată, reușesc să mențină nemodificate Pa_{O_2} și Pa_{CO_2}.

Adaptarea funcției respiratorii la condiții presionale neobișnuite (hiper- sau hipobarism) impune mobilizarea și / sau creiarea unor modificări adaptive morfo-funcționale deosebit de complexe. Studiul acestor modificări permite explicarea adaptării organismului în cazul unor boli pulmonare și cardio-vasculare însoțite de hipoxie și, în același timp, furnizează date pentru înțelegerea funcționării aparatelor de ventilație mecanică.

Funcționarea promptă și adecvată a tuturor verigilor care asigură aportul, transportul și utilizarea O_2 la nivel celular, concomitent cu eliminarea CO_2 produs al metabolismului, se reflectă sintetic în menținerea homeostaziei gazelor sanguine. Instalarea unor alterări de etiologie variată, la nivelul uneia din aceste verigi, tinde să altereze presiunile parțiale ale gazelor sanguine și în primul rînd a cantității de O_2 care ajunge la celule, ceea ce are ca urmare intervenția rapidă și intensă a mecanismelor de compensare, care, în anumite limite, solicitînd mai intens și / sau adaptînd activitatea verigilor nealterate, permit continuarea funcțiilor celulare și restabilirea homeostaziei gazelor sanguine. În cazul unor alterări prea profunde, care depășesc capacitatea funcțională a mecanismelor adaptative, sau atunci cînd însăși aceste mecanisme sînt alterate, se ajunge la insuficiență respiratorie (hipoxie), un sindrom polietiologic complex, caracterizat prin perturbarea schimburilor respiratorii la nivel celular.

Insuficiența respiratorie se poate instala ca urmare a perturbării oricărei verigi care asigură schimburile gazoase celulare, putîndu-se diferenția o hipo-

xie hipoxică, consecinţă a diminuării oxigenării sîngelui la nivel pulmonar, o hipoxie anemică, datorată diminuării concentraţiei sanguine a hemoglobinei, o hipoxie de stază, cînd transportul sanguin este încetinit şi, în sfîrşit, o hipoxie histotoxică caracterizată prin incapacitatea ţesuturilor de a utiliza O_2. Descrierea amănunţită a fiecăruia din cele patru tipuri principale de hipoxie ar depăşi cadrul acestei lucrări, în care accentul principal este pus pe funcţia plămînilor. De aceea se va prezenta pe larg numai insuficienţa respiratorie de origine pulmonară, sau insuficienţa pulmonară, caracterizată prin alterarea homeostaziei gazelor sanguine ca urmare a alterării schimburilor gazoase pulmonare. Această gravă perturbare a funcţiei respiratorii poate fi consecinţa a patru mecanisme: inegalitatea raporturilor ventilaţie / perfuzie ($\dot{V}/\dot{Q}$), prin modificări ale ventilaţiei ($\dot{V}$) sau ale perfuziei capilare ($\dot{Q}$), hipoventilaţia alveolară, tulburările de difuziune şi şuntul anatomic dreapta-stînga. Aceste mecanisme, acţionînd izolat, sau de cele mai multe ori asociat, contribuie la alterarea presiunilor parţiale ale gazelor sanguine, determinînd hipoxemie, însoţită de hiper- sau hipocapnie, asocierea alterării $Paco_2$ determinînd tulburări ale echilibrului acido-bazic (acidoză sau alcaloză respiratorie). Insuficienţa pulmonară se instalează în diverse condiţii clinice, fiind cel mai frecvent consecinţa inegalităţii raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ şi / sau a hipoventilaţiei alveolare, celelalte mecanisme intervenind extrem de rar. Aceste anomalii fundamentale sînt generate, sau asociate frecvent, cu perturbări ale ventilaţiei pulmonare, care pot fi de trei tipuri: obstructiv, restrictiv şi mixt.

Tulburările obstructive, definite prin creşterea rezistenţei opuse de conductele aerifere îngustate curgerii fluxului de aer, au consecinţe variate asupra ventilaţiei, în funcţie de sediul, distribuţia, gradul şi caracterul reversibil sau ireversibil al obstrucţiei. Dintre afecţiunile caracterizate prin tulburări obstructive menţionăm în special: stenozele laringo-traheale, bronhopneumopatia obstructivă cronică şi astmul bronşic.

Tulburările restrictive, avînd drept caracteristică reducerea mişcărilor aparatului toraco-pulmonar cu scădere consecutivă a CV şi diminuarea performanţelor pompei toraco-pulmonare cu diminuarea $\dot{V}max$, sînt prezente în afecţiuni ale cuştii toracice (cifoscolioze, spondiloze anchilozante etc.), afecţiuni ale musculaturii respiratorii (distrofie musculară progresivă, miastenia gravă etc.), afecţiuni pulmonare (pneumopatia interstiţială difuză, sarcoidoza pulmonară, pneumopatiile cronice, cancerul bronho-pulmonar etc.), după rezecţii chirurgicale (exereze pulmonare), afecţiuni ale sistemului nervos central (obezitate, sindromul Pickwick), afecţiuni cardio-vasculare etc.

Tulburările mixte, consecinţe ale unor afecţiuni care alterează concomitent expansiunea spaţiilor alveolare şi permeabilitatea căilor respiratorii, au ca reprezentanţi tipici pneumoconizele şi tuberculoza pulmonară bilaterală extinsă.

Insuficienţa respiratorie de cauză pulmonară în situaţiile menţionate anterior apare pe plămîni lezaţi, ca urmare a alterării schimburilor gazoase alveolare. Practica traumatologică a semnalat încă de mult instalarea unei insuficienţe pulmonare grave, apărînd ca o complicaţie la pacienţii cu traumatisme grave extratoracice şi cu plămîni indemni înainte de agresiune. Cercetările clinice şi experimentale efectuate în acest tip etiologic de insuficienţă pulmonară au evidenţiat im-

portanţa patogenică a tulburărilor hemodinamicii pulmonare, plămînii fiind extrem de vulnerabili în toate stările de şoc.

În ultimii ani a luat un mare avînt utilizarea ventilaţiei mecanice (artificiale) în tratamentul insuficienţei respiratorii. Utilizată la început doar ca un procedeu de urgenţă în resuscitare, sau ca o ultimă resursă la pacienţii foarte gravi, actualmente ventilaţia mecanică este utilizată şi pentru ca pacienţii să poată depăşi o criză respiratorie. Tipurile de ventilatoare, din ce în ce mai perfecţionate, exercită importante influenţe respiratorii şi hemodinamice, care trebuie bine cunoscute pentru a nu dăuna bolnavului.

SUBSTRATUL MORFOLOGIC AL FUNCȚIEI RESPIRATORII PULMONARE. RELAȚIILE STRUCTURĂ-FUNCȚIE

Elemente de embriologie

Plăminul derivă din porțiunea posterioară a tubului epitelial, rezultat la rîndul lui din mugurele epitelial apărut în regiunea anterioară a intestinului primitiv cefalic (fig. 1).

Din extremitatea posterioară a tubului epitelial se dezvoltă inițial traheea, care, printr-o primă diviziune, dă nașterea celor două bronhii primitive, cu sacii pulmonari primitivi respectivi. Din aceste bronhii vor deriva, prin diviziuni laterale (monopodice) și apoi

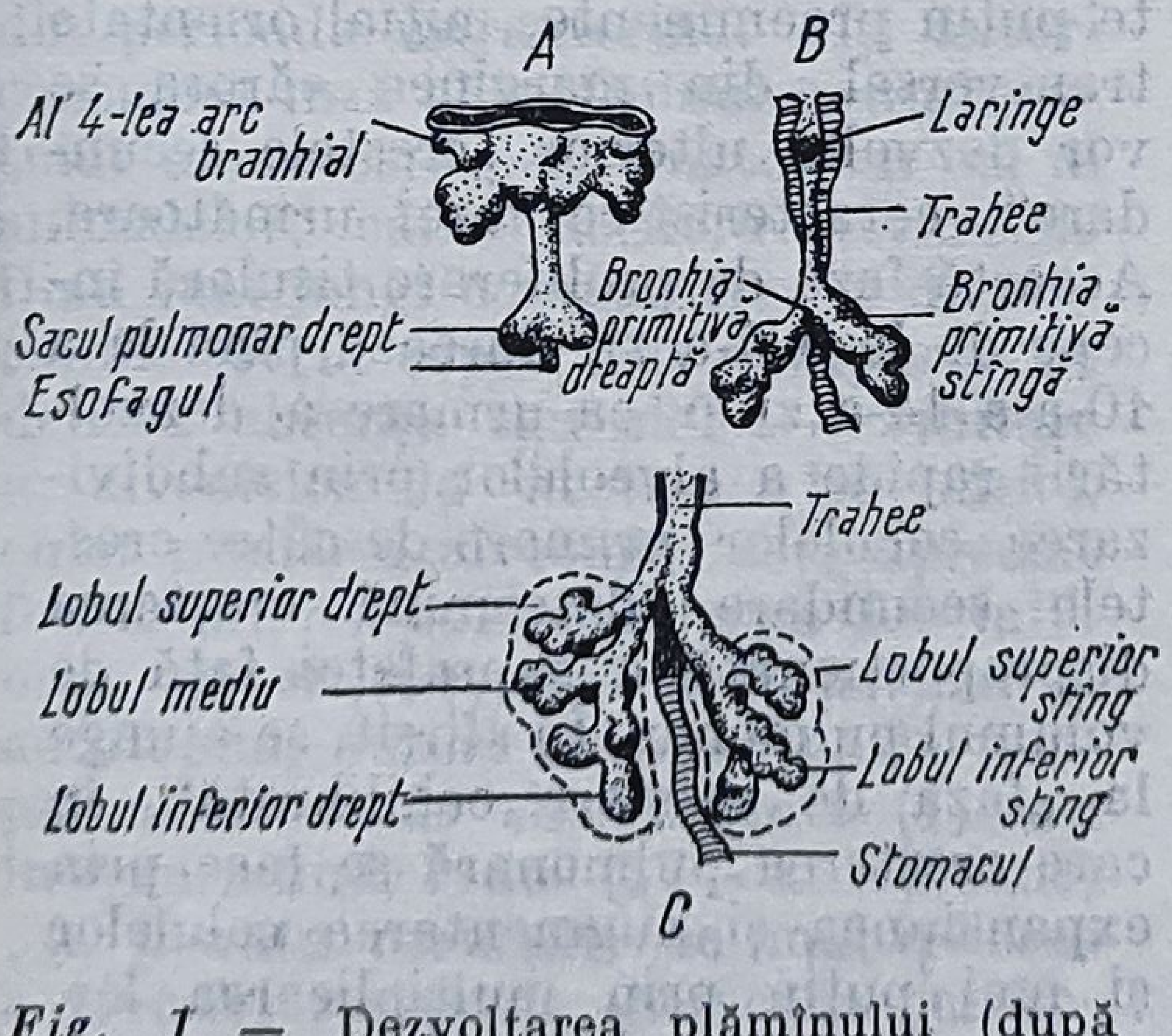


Fig. 1 — Dezvoltarea plămînului (după Heiss, din Catel W. — Lehrbuch der Tuberkulose des Kindes, Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1954)

A — embrion uman de 4 mm; B — embrion uman de 6—7 mm; C — embrion uman de 10,0 mm.

prin diviziuni dicotomice, viitoarele canale bronșice. La fătul uman de 6 luni, din acești muguri (viitoarele bronhiole terminale), se vor dezvolta canale închise „în deget de mănușă", cu contur neregulat, ca urmare a intercalării în țesutul mezenchimal înconjurător (viitori acini și alveole).

Pînă la naștere, lumenul alveolar este virtual, căptușit cu celule înalte (aspect de alveole atelectazice — plămîn fetal). Modificarea epiteliului se poate face fie brusc, fie treptat, printr-un proces de necrobioză, care începe înainte de naștere. Cu prima respirație aerul pătrunde în alveole și plămînii sînt expansionați. Presiunea de deschidere a alveolelor este redusă datorită prezenței surfactantului pulmonar.

Sistemul vascular urmează în dezvoltarea lui mai multe etape care au ca rezultat, pentru vascularizarea plămînului, apariția următoarelor formațiuni finale: artera pulmonară stîngă, care derivă din porțiunea inițială a celui de la VI-lea arc și din *arteria pulmonaris* stîngă și artera pulmonară dreaptă, derivată din porțiunea inițială a celui de al VI-lea arc și din *arteria pulmonaris* dreaptă.

Dezvoltarea pulmonară postnatală

Naşterea reprezintă un moment fundamental pentru dezvoltarea plămînilor, deoarece coincide cu intrarea lor în funcţie pentru asigurarea schimburilor gazoase. Dar la cele mai multe specii animale, majoritatea alveolelor sînt absente la naştere şi de aceea plămînul, pentru a deveni adecvat funcţiei de hematoză, trebuie să fie supus unor ample modificări structurale. Aceste modificări sînt răspunzătoare la om de creşterea de 11—12 ori a greutăţii pulmonare (de la 60 g la naştere la 700 g la adult), concomitent cu creşterea de 25 de ori a volumului pulmonar (de la 200—250 ml la naştere la 5 000—6 000 ml la adult) (24).

Creşterea postnatală a plămînilor nu diferă esenţial de aceea a altor organe, realizîndu-se atît prin multiplicarea cît şi prin augmentarea dimensiunilor celulare, dar prezintă şi o serie de caracteristici, evidenţiate mai ales prin numeroase studii experimentale. Cercetări efectuate pe şobolani au arătat că în primele 2 săptămîni postnatal creşterea pulmonară (şi renală) este consecinţa multiplicării celulare, iar după aceea creşterea, care continuă pînă la 9—10 săptămîni, se realizează prin augmentarea dimensiunilor celulare; de asemenea, s-a demonstrat că plămînul creşte mai mult în volum decît în greutate, nu numai prin simpla expansiune, dar mai ales printr-o radicală restructurare morfologică. Rezultatele obţinute pe şobolani şi şoareci, probabil că sînt valabile şi pentru alte specii animale (iepure, cîine etc.) şi chiar pentru om.

La naştere, unităţile pulmonare periferice, denumite sacule primare (2), structuri simple, cu pereţi relativ netezi şi groşi, diferă profund ca formă şi dimensiuni de alveolele pulmonare ale adultului, ajungînd la stadiul de alveole numai după străbaterea succesivă a mai multor faze. În prima zi de viaţă la şoareci şi şobolani se produce doar o simplă expansiune pulmonară, însoţită de o redusă multiplicare celulară. După 2—4 zile se activează concomitent ambele procese. creşterea în greutate a plămînilor fiind paralelă cu creşterea globală în greutate (şoarece) sau uşor inferioară acesteia (şobolan). Saculele primare diferă de alveolele pulmonare din plămînul adult şi prin faptul că în pereţii lor există o dublă reţea capilară, rezultat al apropierii şi apoi al apoziţiei căilor aerifere, în cursul dezvoltării fiecare conduct fiind însoţit de propria sa reţea capilară. În pereţii saculelor primare se găsesc celule cu numeroase vacuole lipidice şi granule de glicogen şi cu un reticul endoplasmic rugos bine dezvoltat — celulele interstiţiale primare —, care se pot diferenţia în fibroblaşti, celule musculare sau endoteliale şi care sînt dotate cu capacitatea de a sintetiza colagenul şi fibrele elastice situate în imediata lor apropiere (3).

Saculele primare prezintă nişte creste puţin proeminente, iniţial orientate transversal, din marginea cărora se vor dezvolta ulterior „crestele secundare", caracteristice fazei următoare. Această fază de proliferare tisulară începe de la a 4-a zi, durează pînă la a 10-a-a 14-a zi şi, ca urmare a dezvoltării rapide a alveolelor prin subdivizarea saculelor primare de către crestele secundare, determină creşterea disproporţionată a suprafeţei faţă de volumul pulmonar. În sfîrşit, se ajunge la „faza de creştere echilibrată", în care creşterea pulmonară se face prin expansiunea şi augmentarea celulelor şi mai puţin prin multiplicarea lor, concomitent avînd loc fuziunea progresivă a capilarelor din pereţii spaţiilor aerifere într-o reţea capilară unică, precum şi creşterea masivă a

numărului porilor Kohn. La șoarece și șobolan multiplicarea alveolelor încetează la vîrsta de 2 săptămîni, iar la iepure la 12 săptămîni. Creșterea căilor aerifere și a vaselor sanguine pulmonare a fost mai puțin studiată comparativ cu aceea a alveolelor; la pisică, creșterea în lungime a bronhiilor este aproximativ egală cu rădăcina pătrată a creșterii volumului pulmonar. Nu s-a precizat încă dacă creșterea căilor aerifere proximale și distale se face într-un ritm egal, la cîine căile distale crescînd în lungime de 10 ori față de cele proximale, care cresc numai de 3 ori (1).

Cercetările efectuate la om sînt mult mai sărace, mai ales în privința creșterii alveolare și a multiplicării celulare. Probabil că procesele de creștere și dezvoltare ale plămînului uman evoluează fazic la fel ca la animale, dar studiul lor este îngreunat de dificultățile de a defini și recunoaște alveolele în plămînul de nou-născut. Din cercetările efectuate apare probabil că la naștere plămînul uman conține alveole, ceea ce înseamnă că fazele de proliferare tisulară și de restructurare a plămînilor debutează încă din perioada intrauterină. Alți autori consideră însă că plămînul nou-născutului uman este asemănător cu cel al animalelor, căile aerifere terminale fiind mai lungi comparativ cu dimensiunile lor la copiii mai mari, ceea ce denotă absența sau slaba dezvoltare a alveolelor la naștere. De altfel, chiar numărul alveolelor este apreciat foarte diferit, comparativ cu 300 milioane cît se consideră a fi normal la adult, unii autori afirmînd că la nou-născut alveolele sînt absente (1) sau într-un număr redus (17—20 milioane) (5). Durata perioadei de multiplicare a alveolelor este de asemenea controversată, cei mai mulți autori admițînd că procesul este mai activ în perioada imediat postnatală și s-ar termina la sfîrșitul primului an de viață, în timp ce alți autori apreciază că multiplicarea alveolară ar continua pînă la 7 sau chiar 11—12 ani. Studii mai recente (5) au precizat existența unor variații individuale foarte mari, multiplicarea alveolară fiind cea mai intensă în primul an de viață, dar neputînd să se precizeze vîrsta la care procesul încetează.

Căile aerifere nu mai cresc numeric ci numai dimensional, paralel cu creșterea staturală. Rata creșterii căilor aerifere centrale și periferice nu este încă precizată, unii autori afirmînd că la copiii pînă la 4 ani conductanța căilor periferice este mult mai redusă decît la copiii mai mari și la adulți — ceea ce ar explica gravitatea mare a bronșiolitei la copii foarte mici —, alți autori considerînd că există o creștere proporțională a tuturor căilor aerifere paralelă cu modificările volumului pulmonar și, în sfîrșit, alții constatînd că pînă la vîrsta de 5 ani creșterea diametrului căilor distale depășește pe aceea a căilor centrale. S-au evidențiat și anumite diferențe calitative între plămînul copilului mic și al adultului, dimensiunile relative ale glandelor mucoase și proporția lor în căile aerifere centrale fiind mai mari la copil decît la adult.

După naștere, au loc importante modificări în sistemul vascular pulmonar care dintr-un circuit de rezistență crescută se va transforma rapid într-unul de rezistență joasă și, ca urmare, imediat după naștere, vasele au un perete muscular mai redus.

La nivelul plămînului se admite existența a două tipuri de vase sanguine: convenționale și supranumerare. Arterele convenționale însoțesc căile aerifere, iar ramurile convenționale ale venei pulmonare formează o cale axială; arterele supranumerare mai mici și mai numeroase decît cele convenționale se unesc în unghi drept cu arterele pulmonare, iar venele su-

pranumerare, la fel ca şi arterele corespunzătoare, sînt mai mici şi mai numeroase şi se varsă în venele mari în unghi drept. Ramurile principale arteriale şi venoase convenţionale se dezvoltă în uter paralel cu bronhiile, sînt prezente la naştere şi continuă să se dezvolte pînă la 18 luni, concomitent cu creşterea redusă a numărului de generaţii de căi aerifere în acini. În schimb, ramurile arterelor şi venelor supranumerare, care se dezvoltă şi în uter, cresc intens după naştere ca urmare a multiplicării alveolelor şi dezvoltarea lor continuă pînă la vîrsta de 5 ani. Raportul dintre alveole şi artere dă informaţii interesante asupra ratei de dezvoltare a acestor structuri; la naştere acest raport este de 141, la 4 luni scade la 98 şi apoi se menţine constant între 30—50 alveole pentru o arteră, aceste modificări dovedind că multiplicarea alveolară precede pe cea arterială. S-au pus în evidenţă şi anumite modificări calitative ale vaselor pulmonare, la naştere arterele pulmonare fiind absente din acini, extinzîndu-se progresiv, la 4 luni ajungînd la bronhiole, la 3 ani la ducturile alveolare şi la 10 ani la ţesutul alveolar, deşi dezvoltarea continuă pînă la 19 ani (24).

Comportamentul elasto-mecanic al aparatului toraco-pulmonar

Plămînul a fost descris ca un organ cavitar cu lumen ramificat, căruia nu i se poate recunoaşte o formă stabilă (8). Densitatea mică a celulelor parenchimatoase şi caracterul prin excelenţă elastic al ţesutului de susţinere concură pentru a face ca forma plămînului să depindă, în mare măsură, de relaţiile tensionale care se stabilesc la nivelul cutiei toracice, cu atît mai mult cu cît el nu este fixat anatomic de structurile învecinate, decît într-un singur loc şi anume la nivelul laringelui.

Principala forţă care pune în tensiune sistemele elastice pulmonare şi toracice este presiunea atmosferică. Plămînul comunică, prin intermediul traheei şi al căilor aerifere superioare, cu exteriorul şi, ca urmare, aerul atmosferic exercită asupra suprafeţei interne pulmonare o presiune de 1 Kg pe fiecare cm^2. Acestei presiuni i se datoreşte expansiunea plămînului la naştere, aplicarea lui la peretele toracic, precum şi reexpansiunea organului colabat prin pneumotorax. Expansiunea plămînului se realizează prin alungirea fibrelor elastice care intră în structura lui, sub acţiunea tracţiunii exercitate asupra lor de presiunea atmosferică. Fibrele elastice alungite au însă tendinţa de a reveni la dimensiunile iniţiale şi de a aduce plămînul la un volum minim. Prin urmare, presiunea atmosferică determină apariţia la nivelul suprafeţei pleurale a organului a doi vectori de sens contrar, unul reprezentînd presiunea intraluminală care destinde plămînul, celălalt rezistenţa fibrelor elastice care tinde să-l readucă la poziţia iniţială. În cursul dezvoltării organismului uman apar însă condiţii noi, care complică raporturile tensionale. La naştere, corpul copilului, care era recurbat în uter, se îndreaptă şi ridicarea capului produce o tracţiune asupra traheei (prin intermediul laringelui, care este fixat anatomic de craniu) şi, implicit, asupra ţesutului pulmonar.

Mult mai importantă este tracţiunea pe care o suferă ţesutul pulmonar ca urmare a dezvoltării mai rapide şi mai intense a toracelui, care obligă plămînul să se destindă şi mai mult

pentru a ocupa în întregime cavitatea toracică (cavitatea pleurală care separă cele două formațiuni nefiind decît un spațiu virtual). Astfel este amplificată și mai mult tensiunea elastică a plămînului, forța cu care acesta se opune la deformare și care se exercită ca o tracțiune asupra suprafeței interne a cutiei toracice atingînd 10 g/cm², ceea ce, raportat la o suprafață pulmonară externă de 1 200 cm², revine la o valoare globală de 12 Kg, cînd plămînul se găsește la sfîrșitul unei expirații de repaus și la 60—70 kg, într-o inspirație forțată.

Tracțiunea exercitată de plămîn asupra toracelui modifică, la rîndul ei, forma acestuia, punînd sub tensiune sistemele elastice proprii cutiei toracice; de aceea atunci cînd plămînul este colabat de pneumotorax și deci tracțiunea pulmonară asupra cutiei toracice se anulează, toracele se dilată, cu alte cuvinte revine către poziția de repaus elastic. Cînd toracele este golit de plămîni și nici o forță de compresiune sau de distensie nu se exercită asupra lui, volumul toracic crește, aceasta fiind poziția de repaus a toracelui. Cînd plămînii sînt scoși din torace și asupra lor nu se exercită nici o altă presiune decît cea atmosferică, ei se colabează și volumul lor coboară sub volumul rezidual, aceasta fiind poziția de repaus elastic a plămînilor (volumul de repaus elastic). Cînd plămînii și toracele se găsesc în raporturile normale, poziția de repaus a sistemului este intermediară între cele două poziții menționate anterior — poziția expiratorie de repaus —, iar volumul sistemului constituie capacitatea reziduală funcțională. În această poziție de echilibru, plămînii fiind sub o oarecare tensiune, iar toracele fiind întrucîtva comprimat, plămînii tind să se retracte (recul elastic) și să se depărteze de torace, iar acesta tinde să se dilate și să se desprindă de plămîni; reculul elastic al plămînilor este egal cu elasticitatea pereților toracici în poziția expiratorie de repaus.

Forțele de sens contrar generate de condițiile mecanice din torace își au punctul de aplicare la nivelul suprafeței limitante care separă plămînul de pereții conținătorului lui, cu alte cuvinte la nivelul cavității virtuale pleurale. Aceste forțe au ca efect apariția la acest nivel a unei presiuni infraatmosferice — presiunea pleurală —, care la individul adult este de —5 cm H_2O, cînd toracele se găsește într-o poziție medie între inspirație și expirație și care poate atinge —30 cm H_2O în inspirația maximă. Între foițele pleurale, viscerală și parietală, există o peliculă foarte subțire de lichid, care contribuie, prin tracțiunea hidraulică pe care o exercită, la menținerea contactului plămînului cu pereții cutiei toracice (forța hidraulică nu reprezintă însă factorul principal, pentru

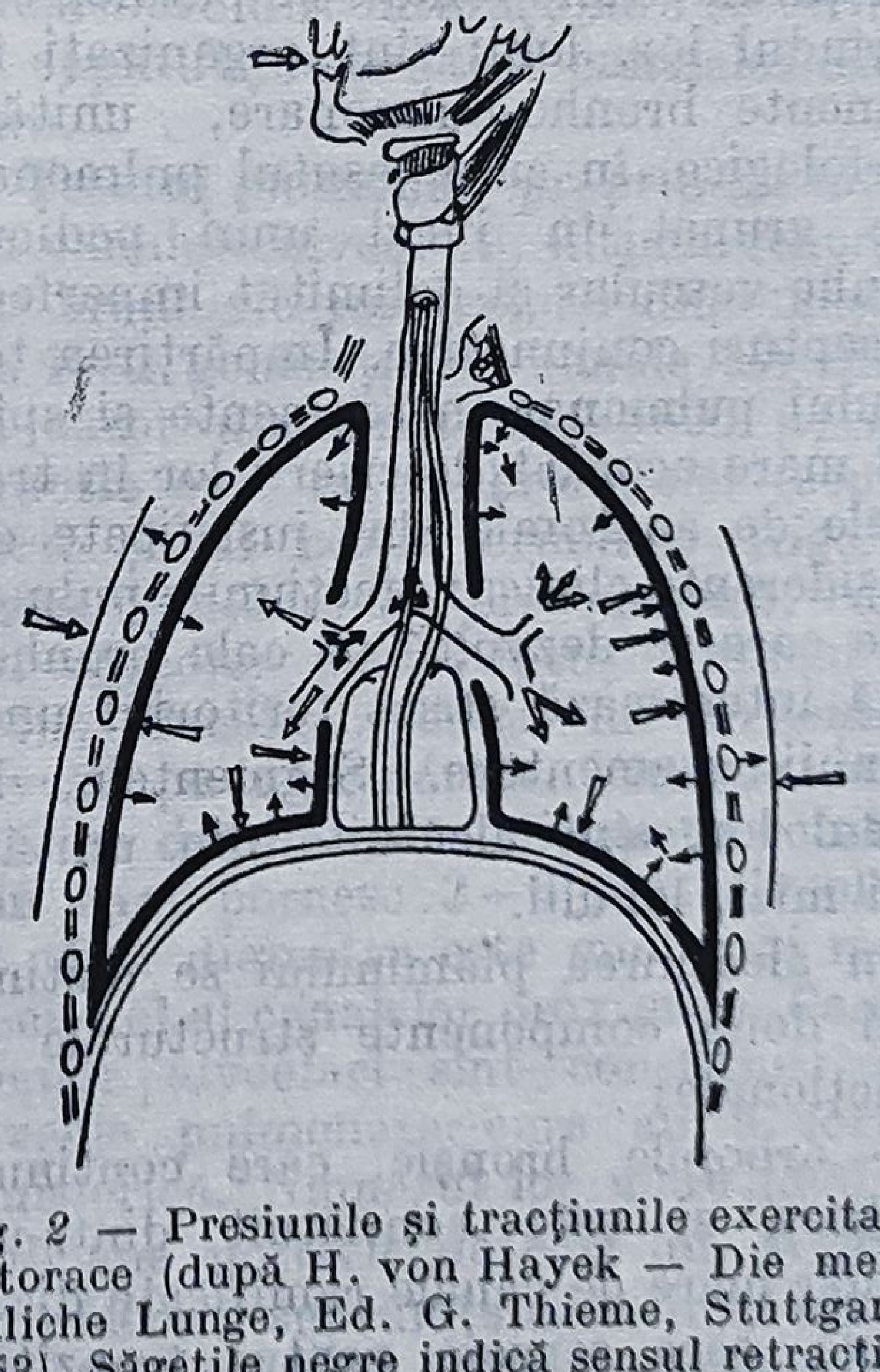


Fig. 2 — Presiunile și tracțiunile exercitate în torace (după H. von Hayek — Die menschliche Lunge, Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1953). Săgețile negre indică sensul retracției elastice; săgețile albe indică sensul în care se exercită presiunea aerului.

că, dacă se suprimă efectul presiunii atmosferice plămînii se pot desprinde uşor de pereţii toracelui); pelicula de lichid pleural asigură totodată alunecarea liberă a plămînilor şi a cuştii toracice, precum şi transmiterea sincronă şi completă a variaţiilor de volum ale cuştii toracice plămînilor. Din fig. 2, în care sînt prezentate schematic forţele care intervin în sistemul mecanic toraco-pulmonar, reiese că presiunea atmosferică şi tracţiunile elastice acţionează atît asupra toracelui, cît şi asupra plămînului, deopotrivă pe toată suprafaţa lor, dar şi asupra organelor şi formaţiunilor din cutia toracică (vene, trahee, esofag, în porţiunea superioară, mediastin în porţiunea centrală), iar caudal asupra diafragmului şi, prin intermediul lui, asupra organelor abdominale. Aceste forţe de sens contrar menţin parenchimul pulmonar sub o tensiune continuă, dar schimbătoare ca intensitate cu mişcările sistemului şi solidarizează plămînul cu toracele. De aceea, forma plămînului va depinde de aceea a toracelui şi, cum acesta suferă variaţii ritmice de volum — mişcări ventilatorii — , forma plămînului va prezenta variaţii corespunzătoare care provoacă modificări mari ale volumului pulmonar.

Organizarea structurală a plămînului

Plămînii sînt constituiţi din unităţi morfologice mari, delimitate pînă la hil de pleura viscerală — lobii (3 în dreapta şi 2 în stînga), cu independenţă structurală, funcţională şi patologică; la rîndul lor, lobii sînt organizaţi în segmente bronho-pulmonare, unităţi morfologice, în care ţesutul pulmonar este grupat în jurul unui pedicul bronho-vascular şi delimitat imperfect de septuri conjunctive. Împărţirea ţesutului pulmonar în segmente şi spaţiul mare acordat descrierii lor în tratatele de anatomie sînt justificate de considerente clinice: afecţiunile pulmonare care se dezvoltă pe cale bronhogenă interesează strict teritoriul unei bronhii segmentare. Segmentele, la rîndul lor, sînt alcătuite din unităţi mai mici, lobulii.

În alcătuirea plămînului se disting deci două componente structurale şi funcţionale:

— arborele bronşic, care continuă traheea şi este constituit dintr-un număr mare de canale ramificate dicotomic, care servesc pentru tranzitul aerului;

— ţesutul pulmonar propriu zis, la nivelul căruia au loc schimburile gazoase.

Arborele bronşic este constituit dintr-o serie de tubi ramificaţi care devin mai strîmţi, mai scurţi şi mai numeroşi pe măsură ce pătrund mai profund în plămîn. Din punct de vedere histologic arborele bronşic este constituit din două segmente : bronhii şi bronhiole.

Bronhiile (ca şi traheea) sînt canale independente de ţesutul respirator avînd o structură alcătuită din trei tunici:

— o tunică mucoasă, constituită dintr-un epiteliu cilindric stratificat, care cuprinde celule ciliate şi celule caliciforme şi la nivelul căruia se deschid canalele glandelor sero-mucoase situate în profunzime în tunica fibrocartilaginoasă şi dintr-un ţesut conjunctiv cu fibre elastice; epiteliului îi revine rolul de a încălzi, umecta şi purifica (prin acţiune ciliară) aerul circulant, la acest nivel avînd loc de asemenea vaporizarea apei, diapedeza fagocitară şi secreţia de mucus;

— o tunică musculară, asociată într-o singură unitate cu următoarea

tunică la nivelul bronhiilor mari, dar independentă în ramurile mici al căror lumen îl reglează grație dispoziției spiralate sau circulare a fibrelor ei;

— o tunică fibro-cartilaginoasă bine evidențiată în bronhiile mari, unde este compusă din fascicule fibroase și elastice longitudinale și lame cartilaginoase, dar cu o structură pur elastică în ramurile mici.

Bronhiolele sînt canale incluse organic în țesutul pulmonar cu care se continuă. Avînd diametrul mai mic de 1 mm, bronhiolele sînt prevăzute cu un epiteliu unistratificat, cilindric în canalele proximale, apoi din ce în ce mai scund, ajungînd în cele din urmă cubic. Epiteliul posedă rare celule ciliate și celule Clara, care ar secreta subfaza mucopolizaharidică și proteică a surfactantului, precum și rare celule caliciforme care dispar pe măsura apropierii de alveole. Bronhiolele nu posedă glande sero-mucoase și nici tunică fibro-cartilaginoasă, dar în pereții lor se găsesc fibre elastice care se continuă în pereții formațiunilor respiratorii, cu care se solidarizează. Ele au un strat muscular puternic, astfel încît constricția bronhiolelor terminale poate produce excluderea ventilatorie totală a teritoriului alveolar pe care îl deservesc, sau își pot mări diametrul de la 0,3 la 0,5 mm. Cele mai mici bronhii cu cartilaj (aproximativ 1 000 în tot plămînul) se pot divide direct în bronhiole terminale, dar de regulă se ramifică într-un număr de bronhiole mai mari, astfel încît bronhiola terminală reprezintă de obicei a treia generație. De la bronhiola terminală pornește acinul, al cărui volum este de 150 mm^2; în plămîni se admite că există între 25 000 și 65 000 de acini. Acinul este considerat drept unitatea morfo-funcțională a plămînului pentru că, pe de o parte, tot țesutul respirator pe care îl cuprinde este tributar unei singure bronhiole terminale și este deseori delimitat net de unitățile înconjurătoare printr-o membrană subțire, iar pe de altă parte, pentru că poate fi exclus integral de la ventilație prin constricția bronhiolei terminale. Acest mecanism, constituind la subiectul normal așa-numitele atelectazii de rezervă (Seemann), afectează mai mulți sau mai puțini acini, care sînt rezervați pentru situațiile în care intervine o solicitare funcțională mai puternică. În interiorul acinului, bronhiola terminală dă naștere la 2—3 generații de bronhiole respiratorii sau alveolare, care nu mai sînt simple canale prin care trece aerul, ci participă la schimbul gazos, datorită faptului că în pereții lor apar alveole, iar pe alocuri există chiar epiteliu alveolar alături de epiteliul cubic. Întinderea porțiunilor tapisate cu celule alveolare devine din ce în ce mai mare, ajungînd să predomine în bronhiola respiratorie de ordinul III. În pereții lor se găsesc de asemenea fibre colagenice, elastinice și reticulinice, precum și elemente musculare discontinue, care se termină la capătul proximal al canalelor alveolare.

Țesutul pulmonar propriu-zis începe cu canalele alveolare, ultima generație de bronhiole respiratorii dînd naștere la 1—2 generații de canale alveolare, al căror diametru (200—600 μ) este practic egal cu al bronhiolei respiratorii și al celei terminale (fig. 3). Spre deosebire de precedentele, canalul alveolar este căptușit numai cu țesut alveolar, pereții lui prezentînd alveole pe toate părțile. Canalele alveolare se deschid în atrii, spații rotunde din care pornesc 3—6 saci alveolari, al căror diametru este mult mai mare decît cel al canalelor proximale. Pereții sacilor alveolari sînt constituiți din alveole pulmonare care au o formă emisferică. Numărul lor mare (300 de milioane potrivit datelor lui Weibel) (25) face ca suprafața epiteliului alveolar să atingă 100 m^2 (valorile estimate variază, cu mărimea corpului, între 43

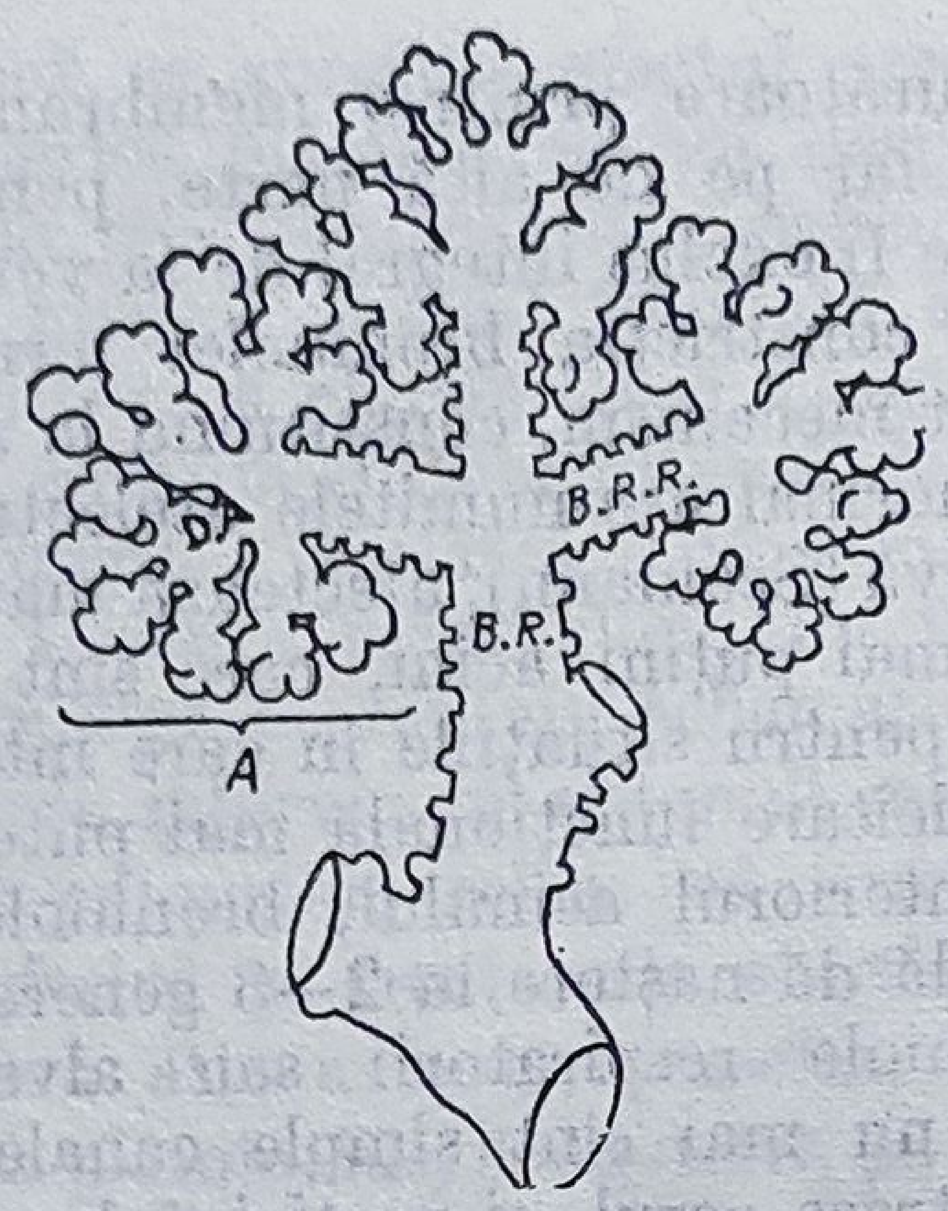


Fig. 3 — Schema formațiunilor periferice ale arborelui respirator (după Krahl, W — Amer. Rev. Resp. Dis., 1959, vol. 80, nr. 4/II, p. 25).
A — acini; *D.A.* — duct alveolar; *BR* — bronhiolă; *BR.R* — bronhiolă respiratorie.

și 102 m^2). Această suprafață vine în contact cu aerul, prin intermediul ramificațiilor bronșice și bronșiolare descrise mai sus, și cu sîngele din capilarele pulmonare, a căror rețea îmbracă alveolele.

Alveolele pot fi ventilate și colateral, fie prin porii Kohn, fie prin comunicările bronhiolo-alveolare. Porii Kohn sînt deschideri mici (cu un diametru de 9 μ), rotunde sau ovale, prezente în septurile interalveolare, prin care se poate realiza o comunicare între alveole adiacente aparținînd unor unități funcționale diferite, mai ales cînd bronhiola uneia dintre ele este obstruată. Comunicările bronhiolo-alveolare, descrise de Margaret Lambert (13), sînt canale fine, delimitate de epiteliu, care pun în legătură o bronhiolă cu alveole situate distal, uneori cu alveole care aparțin unui sistem de ramificații recurente ce-și dispun alveolele adiacent față de bronhiolă. (fig. 4). Rolul lor este același ca al porilor Kohn, contribuind la ventilarea unor teritorii al căror canal aerian este obstruat.

Vascularizarea plămînului

Vascularizarea plămînului este dublă și constă din:

— vasele pulmonare — *vasa publica* — care transportă sîngele de la inima dreaptă la cea stîngă și-l pun în contact, la nivelul rețelei capilare, cu structurile alveolare, prin intermediul cărora se realizează schimburile gazoase;

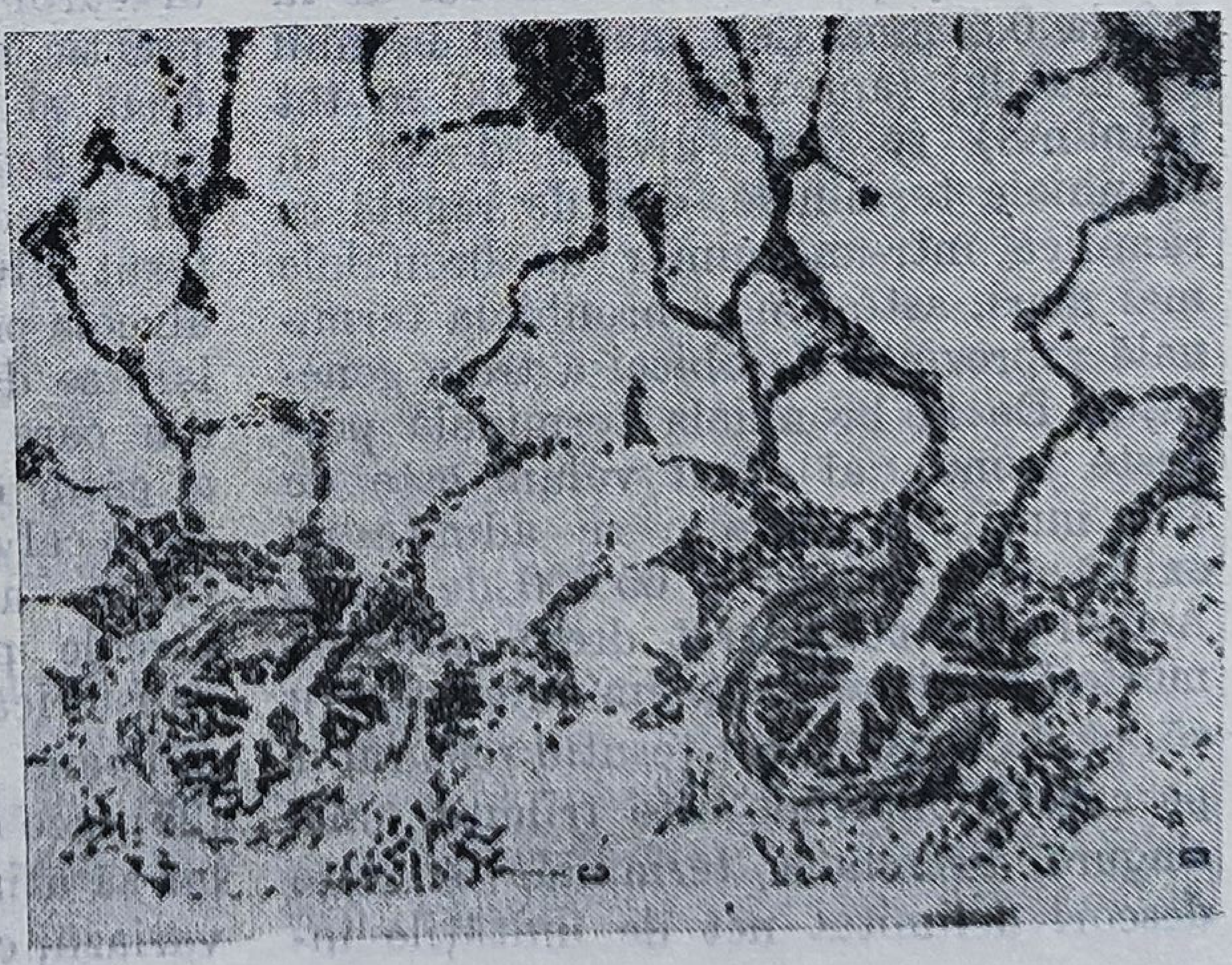


Fig. 4 — Comunicare bronhiolo-alveolară (după Krahl, W — Amer. Rev. Resp. Dis., 1959, 80, 4/II, 37).
Dintr-o bronhiolă mică pleacă un canal care se deschide în alveola unui sac alveolar adiacent.

— vasele bronșice — *vasa privata* — care irigă bronhiile și bronhiolele (pînă la canalele respiratorii) asigurînd nutriția peretelui lor, a țesutului peribronșic și, în parte, a pleurei viscerale. Capilarele care iau naștere din arteriolele bronșice se continuă cu două plexuri venoase, unul submucos, celălalt peribronșic, aceste plexuri comunicînd între ele prin numeroase anastomoze veno-venoase.

Plexul peribronșic se întinde pînă aproape de hil, unde se continuă cu venele bronșice care se varsă în vena azigos în dreapta și în vena hemiazigos sau vena intercostală superioară în stînga. Plexul venos submucos drenează aproximativ 2/3 din sîngele circulației bronșice în venele pulmonare și, datorită acestei particularități anatomice, sîngele oxigenat care părăsește plămînii prin venele pulmonare este amestecat cu sînge venos — desaturat —, care provine din circulația bronșică. Deoarece însă debitul sanguin bronșic este mult mai mic decît cel pulmonar, cantitatea de sînge venos care ajunge în venele pulmonare nu depășește 1—2% din debitul cardiac.

Sistemul circulator pulmonar este constituit din vase a căror structură este condiționată de faptul că funcționează într-un regim de rezistență scăzută. Peretele arterelor pulmonare, mai subțire comparativ cu cel al arterelor sistemice de același calibru, este alcătuit după tipul elastic în ramurile situate mai sus de ramificarea bronhiilor în bronhiole și după tipul muscular la nivelul acestora din urmă. Comparativ cu arterele sistemice corespunzătoare, arterele musculare și arteriolele pulmonare posedă un strat muscular mai subțire, ceea ce denotă că, în condiții normale, vasoconstricția joacă un rol reglator mai mic în circulația pulmonară. Arteriolele însoțesc bronhiolele respiratorii și canalele alveolare la nivelul cărora dau naștere precapilarelor, vase cu un diametru egal sau chiar mai mare decît al arteriolelor dar lipsite de musculatură. Diametrul mare și absența fibrelor musculare fac ca precapilarele să opună o rezistență mai mică fluxului sanguin decît arteriolele și să amortizeze variațiile tensionale din segmentul arterial, evitînd astfel traumatizarea capilarelor. De la capătul terminal al precapilarelor pornește rețeaua de capilare, care este dispusă în pereții alveolelor, ai canalelor alveolare, ai bronhiolei respiratorii și subpleural.

Rețeaua capilarelor pulmonare, prin ai căror pereți au loc schimburile gazoase între aer și sînge, este una dintre cele mai fine din organism, avînd ochiurile cu un diametru mai mic decît al capilarelor care le delimitează. Acestea din urmă au un diametru de 10—14 μ și un traiect sinuos care devine drept cînd se destind alveolele. Suprafața rețelei capilare pulmonare este de 100 m^2, iar capacitatea patului capilar, exprimată ca volum sanguin capilar pulmonar, este de aproximativ 100 ml, la bărbați normali în repaus, față de 1 000 ml, cît reprezintă volumul sanguin pulmonar total. Capacitatea patului vascular pulmonar se pare că se amplifică cu debitul cardiac, în special prin destinderea rețelei. Rețeaua capilară provenită dintr-un precapilar este comună mai multor alveole, aceeași alveolă putînd primi sînge de la capilare care provin din două arteriole, care se anastomozează între ele la nivelul rețelei. Capilarele pulmonare, spre deosebire de capilarele din alte regiuni, nu au alt sistem de susținere decît fibrele elastice, colagenice și reticulinice din structura țesutului alveolar și, de aceea, diametrul și lungimea lor sînt supuse unor variații legate de gradul de umplere cu aer a alveolei. Rețeaua capilară se continuă cu postcapilarele, iar acestea cu venulele și venele pulmonare, al căror perete subțire conține

cîteva fibre musculare dispuse oarecum circular.

Anastomoze vasculare între cele două circulații — pulmonară și bronșică — se găsesc în special la nivelul bronhiilor și în țesutul subpleural. După tipul legăturii pe care o stabilesc, se deosebesc anastomoze arterio-arteriale și arterio-venoase. Vasele care asigură primul tip de legătură ar poseda, după H.v. Hayek (8), un segment de oprire *(Sperrarterien)*, arteră cu fibre musculare dispuse în fascicule longitudinale, a căror contracție sau relaxare închide sau permeabilizează vasul. La subiectul normal rolul acestor anastomoze ar fi de a asigura aprovizionarea cu O_2 a membranei alveolo-capilare în teritoriile excluse ventilator, așa-numitele zone atelectazice de rezervă. Se știe că, spre deosebire de bronhii și bronhiole, a căror aprovizionare este asigurată de circulația bronșică, țesutul alveolar își ia oxigenul necesar direct din aerul alveolar și, de aceea, cînd bronhiola tributară este obstruată, apare pericolul de edem, în special al endoteliilor capilare, care sînt foarte sensibile la hipoxie. În această condiție segmentul de oprire s-ar relaxa și sîngele oxigenat din artera bronșică ar iriga rețeaua capilară a teritoriilor excluse ventilator. Prin anastomozele arterio-venoase, care se stabilesc între segmentele arteriale de oprire și plexul venos al bronhiilor mici și al bronhiolelor, sîngele ajunge în venele pulmonare, în care drenează plexul venos submucos. În țesutul conjunctiv subpleural anastomozele arterio-venoase unesc direct arterele de oprire cu ramificațiile venelor pulmonare, asigurînd căi de derivație pentru fluxul sanguin. În condițiile patologice în care patul capilar pulmonar este distrus sau obliterat, sîngele scurtcircuitează rețeaua capilară, uneori din teritorii foarte întinse, circulînd din artera pulmonară prin anastomoza arterio-arterială (dinspre capătul pulmonar spre cel bronșic) în artera bronșică și de aici prin anastomozele arterio-venoase în plexul venos bronșic, de unde anastomozele veno-venoase bronșice îl duc în vena pulmonară. Pe această cale în inima stîngă și deci în circulația sistemică ajunge sînge desaturat și se produce sindromul de insuficiență respiratorie prin scurtcircuitare, care însoțește unele cazuri de bronșiectazii extinse sau de hipertensiune arterială pulmonară prin distrugeri mari de pat capilar. Sîngele poate circula prin aceste anastomoze în ambele sensuri, sensul circulației la un anumit moment fiind dictat de diferența de presiune sanguină dintre cele două capete ale anastomozei. Studiul circulației prin anastomozele vasculare dintre sistemul bronșic și cel pulmonar demonstrează că cele două sisteme — nutritiv și funcțional — nu sînt izolate între ele, ci dimpotrivă, sînt strîns legate într-un tot funcțional, apte de a se completa și suplini. Ca urmare, diferențierea celor două circulații de la nivelul plămînilor este mai curînd de ordin formal decît funcțional.

Limfaticele plămînului

Limfaticele plămînului constituie o rețea bine dezvoltată dispusă subpleural și în jurul bronhiilor, al ramurilor arteriale și venoase pulmonare. Vasele limfatice sînt supuse unei presiuni subatmosferice, care facilitează circulația limfei. La nivelul septurilor interalveolare vasele lipsesc, limfa progresînd prin țesutul lacunar pînă la vasele limfatice peribronșice ori subpleurale.

Ganglionii limfatici intrapulmonari, bronho-pulmonari și traheo-bronșici

preiau limfa din pleură şi din porţiunile profunde ale ţesutului pulmonar. Din ganglionii traheo-bronşici fluidul curge în trunchiurile limfatice bronhomediastinale şi apoi, după unirea cu canalul toracic, în sistemul venos.

Inervaţia plămînului

Inervaţia plămînului este asigurată de fibre bronho-constrictoare, care vin pe calea nervului vag şi de fibre bronhodilatatoare simpatice, precum şi de fibre vagale aferente. Studiind terminaţiile nervoase din plămîni, I.T. Niculescu şi colab. (16) au pus în evidenţă dispozitive complexe de inervaţie nu numai în tunica fibro-cartilaginoasă şi în corionul epiteliului bronşic, ci şi în peretele canalelor alveolare şi chiar al alveolelor pulmonare. Interpretarea morfo-funcţională a acestora din urmă este delicată. Ele par a fi punctul de plecare a aferenţelor periferice care influenţează activitatea centrilor nervoşi respiratori şi ar putea fi excitate de variaţiile de volum ale alveolelor sau, mai curînd, ale sacilor alveolari; de asemenea, ele ar putea constitui substratul morfologic al reflexului alveolo-vascular, în care terminaţiile nervoase din canalele alveolare şi din alveole ar juca rol de chemoreceptori excitaţi de variaţiile concentraţiei gazelor din amestecul gazos intraalveolar. Autorii menţionaţi au semnalat de asemenea inervaţia bogată a vaselor sanguine pulmonare şi relaţia strînsă dintre aceasta şi inervaţia ţesutului respirator propriu-zis.

În ultimii ani s-a acordat o atenţie deosebită nervilor pulmonari, mai ales terminaţiilor aferente de tipul receptorilor iritanţi sau receptorilor J (24). Astfel receptorii căilor aerifere, probabil de tip iritant (segmentul aferent) şi vagul (segmentul eferent) se pare că joacă un rol important în bronhoconstricţia experimentală. Mai importantă este însă descoperirea unui sistem nervos inhibitor în trahee la cobai (21) şi în căile aerifere la om. Plămînul, avînd aceeaşi origine embriologică ca şi tractul gastro-intestinal, s-a presupus că trebuie să posede şi un sistem nervos neadrenergic, dominant inhibitor, cu mediaţie chimică încă neprecizată, probabil purinergică. Prin stimulare electrică limitată a traheei la cobai s-a produs iniţial contracţie traheală, urmată de relaxare în timpul cît stimularea continua şi de o nouă relaxare după încetarea stimulării. Blocantele β — adrenergice (propranolol) abolesc relaxarea din timpul stimulării, dar nu şi relaxarea ulterioară acesteia, iar atropina, care inhibă contracţia iniţială, nu influenţează relaxarea, ca de altfel nici asocierea celor două droguri. Tetrodetoxina — drog care blochează conducerea nervoasă — aboleşte relaxarea dovedind că aceasta este mediată nervos, dar hexametoniul — ganglioplegic — nu are acest efect, ceea ce dovedeşte că nervii care participă la acest proces nu sînt preganglionari. Acest sistem nervos neadrenergic inhibitor a fost pus în evidenţă şi în bronhiile şi bronhiolele plămînului uman, la care stimularea necesită însă frecvenţe înalte, probabil din cauza sărăciei celulelor ganglionare în căile aerifere pulmonare. Nu se cunoaşte încă importanţa patologică a acestui sistem la om, dar este posibil ca un defect al său să fie răspunzător de hiperreactivitatea căilor aerifere din astm şi bronşita cronică (24).

Recent s-au pus în evidenţă la şoareci şi şobolani terminaţii nervoase în pereţii alveolari (10). Astfel, la şoareci, se găsesc fibre nervoase nemielinizate înconjurate de celule Schwann atît în alveole, cît şi în ducturile alveolare, unele bogate în mitocondrii,

situate în vecinătatea corpului sau a prelungirilor pneumocitelor de tip I — probabil terminații aferente de tip receptori J — altele în strînsă corelație cu pneumocitele de tip II — probabil fibre colinergice care ar controla secreția surfactantului de către aceste celule.

La șobolani s-au găsit terminații nervoase numai în epiteliul căilor aerifere extrapulmonare dar nu și în al căilor intrapulmonare, mai frecvent proximal decît distal și mai frecvent anterior decît posterior (11). Pe baza criteriilor ultrastructurale se acceptă că aproximativ jumătate din axoni sînt aferenți, o treime eferenți și colinergici și restul fibre colinergice. S-a constatat că fibrele nervoase se află în asociere cu toate tipurile de celule epiteliale și mai ales cu celulele bazale. Alți autori au găsit terminații nervoase și în bronhiole asociate cu celule Kultschintzky și cu corpii neuroepiteliali, în aranjamente asemănătoare celor din corpusculul carotidian, ceea ce permite presupunerea că au funcție receptoare. Corpii neuroepiteliali au la bază capilare fenestrate, în care se secretă probabil granulele acestor celule în timpul hipoxiei. S-a sugerat chiar că celulele din corpii neuroepiteliali sînt chemoreceptori intrapulmonari sensibili la hipoxie, modulați de către sistemul nervos central și că ei pot influența răspunsul vasoconstrictor pulmonar (14).

Substratul morfologic al elasticității plămînului

Elasticitatea pulmonară, care joacă un rol esențial în comportamentul funcțional al organului, este datorată unor elemente structurale dotate cu proprietăți elastice, în primul rînd fibrelor de elastină, apoi fibrelor colagenice și reticulinice, musculaturii netede, vaselor sanguine și, în sfîrșit, epiteliului alveolar.

Fibrele elastinice, reticulinice și colagenice sînt strîns intricate și alcătuiesc o rețea fibroasă care cuprinde fibre organizate în jurul structurilor respiratorii și, respectiv, în jurul celor circulatorii (fig. 5). Unele fibre se găsesc în pereții căilor aerifere, în jurul cărora formează adevărate rețele de susținere, în jurul orificiilor alveolare din pereții bronhiolelor respiratorii, al canalelor alveolare și al sacilor alveolari, iar alte fibre formează o rețea densă în jurul vaselor și furni-

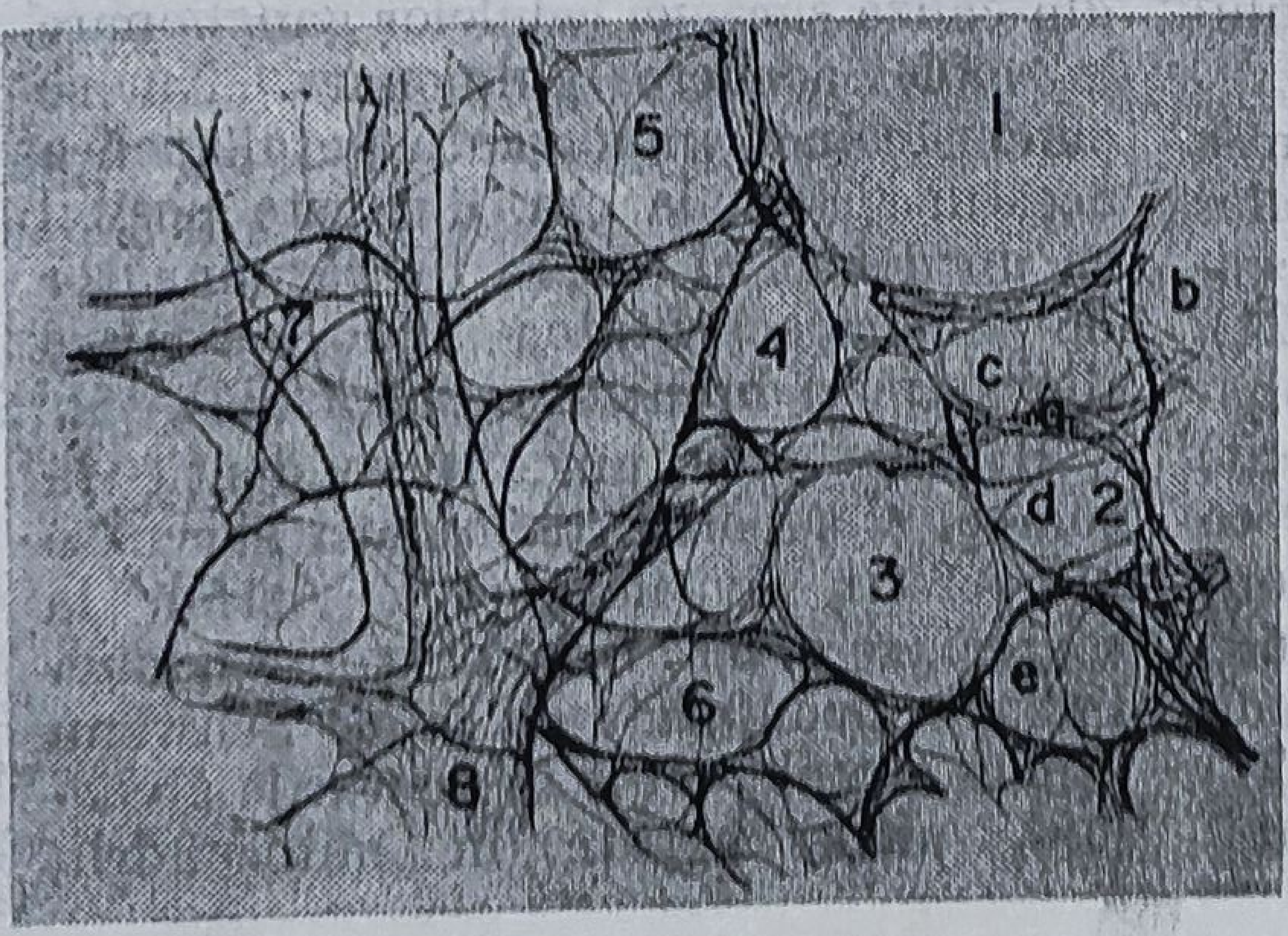


Fig. 5 — Rețeaua elastică a plămînului normal (după Krahl, W — Amer. Rev. Resp. Dis., 1959, 80, 4/II, p. 28). *1.* lumen de bronhiolă; *2.* porțiune din peretele unei bronhiole respiratorii; *a)* fibre circulare; *b)* fibre longitudinale; *c, d, e* — alveole; *3.* orificiul unui canal alveolar; *4—7.* pereți alveolari; *8.* arteră cu fibre elastice care se continuă intracapilar.

zează filamente, din care se formează rețeaua intercapilară. Rețeaua fibroasă leagă și consolidează structurile pulmonare, astfel că în întreg organul există „un continuu elastic, fiecare cale aeriferă și fiecare vas fiind legate elastic de structura învecinată. Ca urmare, tensiunile dintr-o parte a sistemului se transmit, de-a lungul acestei rețele complexe, tuturor celorlalte părți componente" (V. Krahl (12)). În ceea ce privește solicitarea diferitelor tipuri de fibre, cele elastinice dețin primul loc, fiind urmate de cele colagenice și apoi de cele reticulinice, acestea din urmă constituind ultimul suport cînd o supradistensie patologică a distrus rețelele elastinică și colagenică.

Musculatura netedă a căilor aerifere este dispusă în spirale de-a lungul conductelor, pînă la nivelul canalelor alveolare. Contracția acestor spirale scurtează și îngustează conductele în expirație.

Participarea vaselor sanguine pulmonare la elasticitatea organului a fost studiată doar în condiții patologice, dar este foarte probabil ca vasele să contribuie la conferirea proprietăților elastice și în plămînul normal, pentru că în structura lor se găsesc din abundență elemente elastice și contractile și pentru că sînt solidarizate cu conductele aerifere și suferă variațiile de lungime ale acestora.

Structura membranei alveolo-capilare

Membrana care separă aerul alveolar de sîngele din capilarele pulmonare, a cărei structură a fost precizată datorită microscopiei electronice, apare constituită din 5 straturi:

1) epiteliul pavimentos foarte subțire (0,1—0,5 μ), în multe părți sub limita de rezoluție a microscopului optic, continuu (perforat numai de porii alveolari Kohn), se află la suprafața alveolară, continuînd în mod nemijlocit epiteliul bronșiolar;

2) membrana bazală superficială a epiteliului alveolar, alcătuită dintr-o rețea bogată de fibre elastinice cu cîteva fibre de colagen, continuă membrana bazală a epiteliului bronșiolar și rețeaua pe care o cuprinde reprezintă principalul substrat al elasticității pulmonare;

3) substanța bazală separă precedenta de

4) membrana bazală a capilarului, pe care se aplică

5) celulele endoteliului capilar.

În alveolele normale au fost descrise 7 tipuri de celule, dintre care mai bine cunoscute sînt:

— celulele alveolare de tip I sau pneumocitele membranoase, celule foarte aplatizate (asemănătoare celulelor endoteliale), care constau din întinse prelungiri citoplasmatice, foarte subțiri, care pornesc dintr-o porțiune centrală nucleată; aceste celule alcătuiesc cea mai mare parte a suprafeței alveolare și prin caracteristicele lor structurale permit desfășurarea optimă a procesului de transfer gazos;

— celulele alveolare de tip II sau pneumocitele granulare, mult mai puțin numeroase decît precedentele, sînt rotunde, nu au prelungiri citoplasmatice și prezintă corpi lamelari bogați în fosfolipide, pe care le secretă la suprafața alveolei, unde ar intra în compoziția surfactantului pulmonar; pneumocitele granulare par a fi totodată și celule de rezervă ale

alveolei, ele putînd prolifera și reface un epiteliu cubic la suprafața alveolei lezate;

— macrofagele alveolare, de proveniență sanguină, sînt implicate în acțiunea de curățire a spațiilor alveolare de particule vii sau inerte, resturi endogene sau exogene. Macrofagele sînt apoi îndepărtate din alveole prin mecanismele de curățire pulmonară; unele dintre ele intră în canalele limfatice.

Rolul fibrelor elastice pulmonare și al tensiunii superficiale în expansiunea plămînului

Se poate considera că plămînii sînt constituiți dintr-un mare număr de spații alveolare dispuse în paralel (adică deschizîndu-se într-o cale aeriferă comună), al căror volum suferă în mod continuu variații provocate de mișcările ventilatorii ale pereților toracici. În cursul unei mișcări inspiratorii maxime care urmează unei expirații maxime, volumul de aer din plămîni crește aproximativ de 4 ori, corespunzător unei creșteri a dimensiunilor liniare ale plămînilor de 1,6 ori. Expansiunea plămînilor se face în cea mai mare parte pe seama ducturilor alveolare și a alveolelor, care își măresc volumul în măsură egală. Fibrele elastinice și de colagen din structura țesutului, pe de o parte, și tensiunea superficială de la nivelul interfeței aer—lichid din alveole, pe de alta, sînt factorii care fac posibilă expansiunea și totodată o limitează.

Fibrele de elastină se alungesc pe măsură ce plămînul se expansionează, avînd proprietăți elastice asemănătoare cauciucului și putîndu-și mări cu 100% lungimea de repaus.

Fibrele de colagen, ondulate cît timp se află în repaus, se întind în inspirație și își modifică poziția una față de cealaltă asemenea firelor din ciorapii de nylon, fiind dispuse astfel încît proporția de fibre solicitate de forța care provoacă inspirația crește cu volumul pulmonar. „Elasticitatea“ pe care o conferă fibrele colagenice este deci — în cea mai mare parte — dependentă de felul în care sînt orînduite. Modulul de elasticitate mare al colagenului — de 400 de ori mai mare decît al elastinei — face ca, din momentul în care fibrele colagenice au fost întinse, punerea lor în continuare sub tensiune să nu mai determine decît creșteri din ce în ce mai mici (pînă devin nule) ale volumului pulmonar, pentru o unitate de forță aplicată la plămîni. În modul acesta se evită, în general, mărirea excesivă a volumului spațiilor alveolare și, în particular, supraumplerea unora dintre ele în dauna altora.

Plămînii tratați cu elastază pentru a dizolva fibrele elastinice și umpluți cu ser fiziologic pentru a anula jocul tensiunii superficiale își pierd total proprietățile elastice. Această observație sugerează că aproape toată elasticitatea dependentă de elementele tisulare ale plămînilor se datorește elastinei și că rolul colagenului se mărginește la a constitui suportul pentru rețeaua elastică, căreia îi limitează extensia, împiedicînd ruperea elementelor fibrilare.

Fibrele de reticulină, cu compoziție chimică asemănătoare colagenului, ar avea același rol.

Expansiunea alveolelor în inspirație, pe lîngă faptul că pune sub tensiune fibrele, întinde și subțiază pereții capilarelor alveolare, ceea ce ușurează transferul gazos prin membrana alveolo-capilară în inspirație. Totodată, lumenul capilarelor este micșorat și,

în consecință, în inspirație diminuă volumul sanguin care participă la schimburile gazoase.

Tensiunea superficială care ia naștere la nivelul interfeței aer — lichid în alveole tinde să micșoreze suprafața acestora și, ca atare, se opune expansiunii plămînilor.

Efectul tensiunii superficiale este pus în evidență, pe de o parte, de histereza buclei presiune — volum[1], iar de pe altă parte, de faptul că presiunea necesară pentru a aduce plămînul excizat, golit de aer și umplut cu ser fiziologic la un anumit volum, este mai mică de jumătate din presiunea necesară pentru a aduce la același volum plămînul umflat de aer. Cum reculul fibrelor elastice nu poate fi diferit în aceste două condiții, diminuarea presiunii de umplere în plămînul în care aerul a fost înlocuit cu ser fiziologic reflectă dispariția tensiunii superficiale odată cu suprimarea interfeței aer — lichid (fig. 6).

Tensiunea superficială ia naștere la nivelul oricărei interfețe lichid — gaz, fiind generată de forțele de atracție sau de coeziune dintre moleculele de la suprafața lichidului și de orientarea lor specifică. Coeziunea dintre moleculele din stratul superficial al lichidului este mai mare decît aceea dintre moleculele de lichid și de gaz și, ca urmare, la nivelul suprafeței care separă lichidul de gaz ia naștere o forță care acționează astfel încît să păstreze integritatea suprafeței de separație. Această forță este tensiunea superficială, care tinde să contracte suprafața lichidului aducînd-o la cea mai mică dimensiune posibilă.

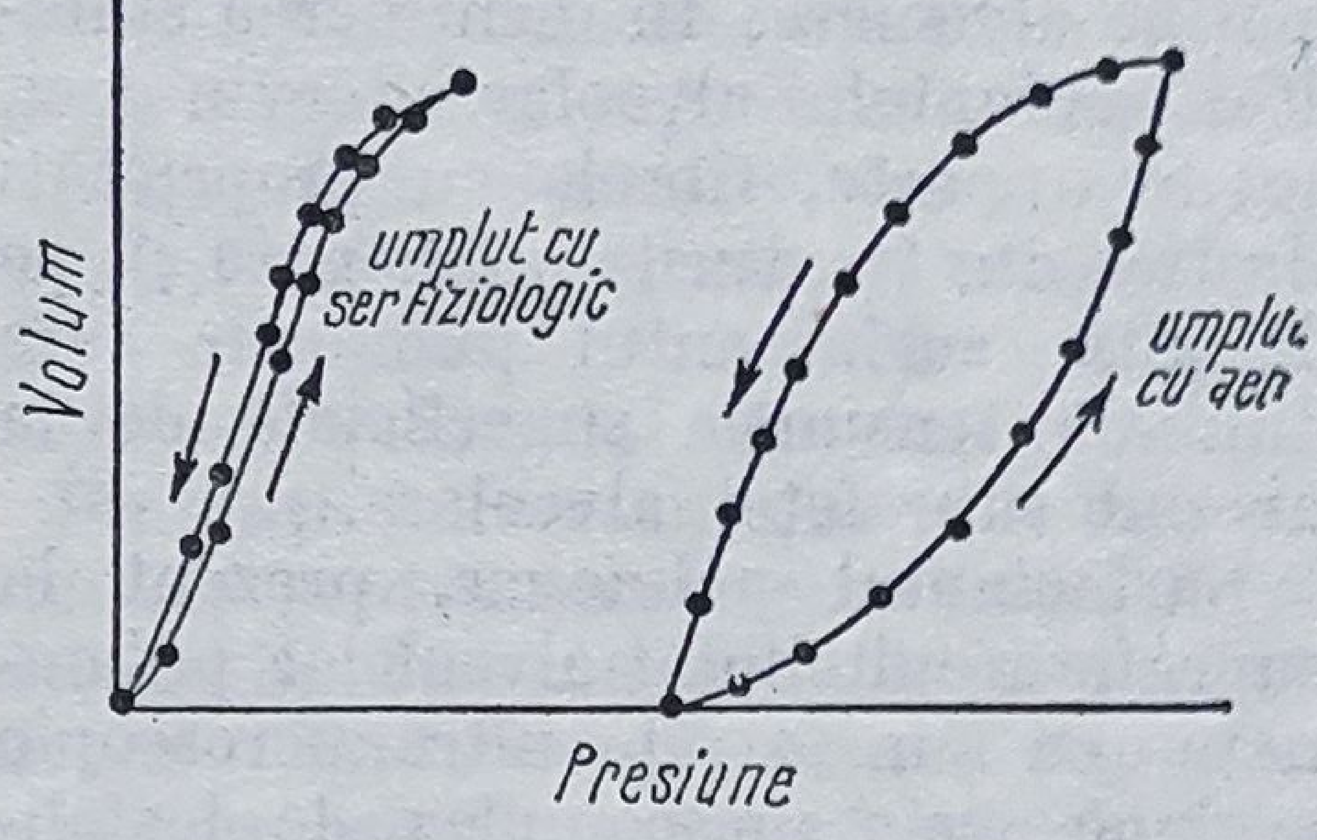


Fig. 6 — Curbe volum-presiune statică la plămînul umplut cu ser fiziologic și cu aer demonstrînd efectul forțelor elastice comparativ cu efectul însumat al forțelor elastice și al tensiunii superficiale.

În plămînii de om există aproximativ 300 milioane de alveole — cu cale aeriferă comună —, care își mențin dimensiunile în limite de variație foarte strînse în toate teritoriile pulmonare, în ciuda faptului că deși au aceeași tensiune superficială sînt de mărime inegală. Asupra tuturor alveolelor se exercită din interior aceeași presiune alveolară, iar din exterior aceeași presiune pleurală, diferența dintre cele două presiuni — presiunea transpulmonară — reprezentînd forța (presiunea motrice) care acționează asupra spațiilor alveolare, mărindu-le ori micșorîndu-le volumul. Presiunea transpulmonară fiind aceeași pentru toate alveolele, indiferent de mărimea lor, potrivit legii lui Laplace — conform căreia presiunea din interiorul unei sfere este direct proporțională cu tensiunea superficială și invers proporțională cu raza sferei —, ar trebui ca, pe măsură ce crește presiunea transpulmonară, alveolele mari să-și mărească în continuare volumul, iar cele mici să se golească în cele mari și să se colabeze.

[1] Înscriind într-un sistem de coordonate rectangulare variațiile volumului pulmonar în funcție de variațiile presiunii pleurale în cursul unei inflații maxime cu aer a plămînilor și apoi al unei deflații maxime nu se obține o curbă unică, ci o buclă, pentru că la aceleași valori ale volumului pulmonar presiunile măsurate în cursul deflației sînt mai mici decît în inflație (vezi pag. 60). Suprafața buclei (o elipsă) se micșorează dacă aerul din plămîni este înlocuit cu ser fiziologic, ceea ce dovedește că parte din histereză se datorește tensiunii superficiale alveolare, iar restul recrutării de spații alveolare (deschiderii de spații anterior închise).

Volumul alveolelor nu ar putea fi stabil dacă asupra lor ar acţiona doar elasticitatea fibrelor şi o tensiune superficială invariabilă şi, ca urmare, nici aerul inspirat nu ar putea fi distribuit aproape uniform în toate spaţiile alveolare. În menţinerea stabilităţii volumului alveolar intervin deci, pe de o parte, fibrele cu proprietăţi elastice din ţesuturile pulmonare şi, pe de alta, surfactantul pulmonar care diminuă tensiunea superficială de la nivelul suprafeţei alveolare.

Surfactantul pulmonar, prezent la suprafaţa epiteliului alveolelor pulmonare ca un strat ultramicroscopic acelular, este un complex de fosfolipide tensioactive, dispuse într-un film subţire pe o subfază compusă din mucopolizaharide şi proteine. Rolul principal pare să revină β, γ — dipalmitoillecitinei, dar surfactantul mai conţine şi alte fosfolipide tensioactive printre care, sfingomielina, fosfatidildimetiletanolamina etc.

Dintre substanţele tensioactive ale surfactantului cel mai abundent compus unic (50—70%) este lecitina, care îşi datoreşte proprietăţile tensioactive celor doi radicali de acid gras saturat pe care îi conţine în moleculă.

Biosinteza lecitinei tensioactive în plămîn se face pe două căi, a căror pondere variază caracteristic în timpul gestaţiei, în timp ce la adult contribuţia celor două căi este probabil egală.

Calea I se maturează la om aproximativ din a 35-a săptămînă a gestaţiei şi constă în transferul colinfosfatului pe un diglicerid, rezultînd dipalmitoillecitină, sub acţiunea unui sistem enzimatic prezent în microsomi — fosfocolin—(citidil)—transferaza, în prezenţa citidinfosfatului care acţionează ca o coenzimă.

Calea II acţionează la fătul uman din săptămînile 22—24 de gestaţie, creşte ca importanţă pînă la termen şi constă în transferul de grupări metil, eliberate de metionina activă, fosfodietanolaminei — un precursor fosfolipidic lipsit de proprietăţi tensioactive — sub acţiunea enzimatică a metiltransferazei.

Acizii graşi principali ai lecitinei tensioactive sînt acidul palmitic şi acidul miristic, calea I sintetizînd lecitină dipalmitică, iar calea II mai ales lecitină palmito-miristică.

Sediul sintezei surfactantului nu este încă precizat. Unii autori (6) susţin că celulele Clara sînt sursa principală a surfactantului, deoarece palmitatul tritiat marchează foarte intens aceste celule la 0,5—1,5 minute după injectare, secreţia fiind de tip apocrin şi constînd în eliminarea vîrfurilor prelungirilor în formă de limbă ale acestor celule în lumenul conductelor distale. La 60 minute de la injectarea palmitatului tritiat mai multe granule sînt prezente în pneumocitele de tip II, ceea ce sugerează că surfactantul, secretat de celulele Clara, este apoi fagocitat de pneumocitele tip II. Administrarea la şobolani de clorfentermină provoacă hiperplazia celulelor Clara, apariţia intracelular a unor incluziuni lamelate electronodense, care se crede că ar fi fosfolipide, şi creşterea cantităţii de fosfolipide în spaţiile alveolare (23). Alţi autori (18), studiind la şoarece incorporarea leucinei tritiate, colinei, acetatului şi galactozei în celulele Clara, au constatat lipsa de incorporare a colinei marcate — important constituent al surfactantului — în aceste celule, în schimb, incorporarea sa în pneumocitele de tip II. Leucina marcată (utilizată pentru a aprecia sinteza de proteine), galactoza (metabolismul glucidic) şi acetatul activ apar rapid în citoplasma celulelor Clara (în reticulul endoplasmic neted şi rugos), apoi în aparatul Golgi şi în granulele de secreţie şi, după 4 ore, în stratul acelular de la suprafaţa celulelor bronşiolare, care

este considerat obişnuit ca surfactant extracelular. Materialul secretat de celulele Clara diferă însă de materialul obişnuit tensioactiv care este bogat în colină şi, de aceea, s-a sugerat că ar reprezenta hipofaza. În sfîrşit, s-a mai sugerat că în plămîn s-ar afla mai multe substanţe tensioactive, celulele Clara şi pneumocitele de tip II secretînd substanţe tensioactive diferite.

Molecula de surfactant este polarizată, prezentînd un capăt hidrofil, care pătrunde în faza lichidă (pelicula) şi unul hidrofob, care rămîne liber în faza gazoasă. Intreruperea interfeţei aer — lichid de către moleculele de surfactant micşorează tensiunea superficială la acest nivel. Astfel, tensiunea superficială a peliculei de lichid de la suprafaţa alveolelor este de numai 20—25 dine/cm, în loc de 72 dine/cm, cît este tensiunea superficială a apei. Cînd volumul alveolei scade, suprafaţa peliculei este comprimată, moleculele de surfactant devin mai numeroase pe unitatea de suprafaţă şi se dispun în palisadă. Acest aranjament face ca atracţia intermoleculară (tensiunea superficială) la nivelul peliculei să fie minimă. Creşterea suprafeţei peliculei alveolare, odată cu mărirea volumului pulmonar, diminuă densitatea moleculelor de surfactant şi le alterează dispoziţia, ceea ce are ca urmare creşterea forţelor intermoleculare şi, odată cu ele, şi a tensiunii superficiale.

Scăderea tensiunii superficiale cînd volumul pulmonar se micşorează (în expiraţie) evită colabarea alveolelor mici (legea Laplace) şi asigură un echilibru stabil între alveolele mici şi cele mari; un proces identic împiedică totodată şi închiderea căilor aerifere mici (lipsite de cartilaj). Cînd volumul pulmonar creşte, tensiunea superficială creşte de asemenea, evitînd supradistensia alveolelor mari; la volume pulmonare mari, apropiate de capacitatea pulmonară totală, intră în joc modulul elastic ridicat al fibrelor de colagen frenînd continuarea expansiunii. În modul acesta, variaţiile tensiunii superficiale şi comportarea elastică a ţesutului pulmonar asigură stabilitatea spaţiilor aerifere, de care depinde uniformitatea distribuţiei aerului inspirat în plămîn. Reculul elastic al fibrelor şi tensiunea superficială variabilă cu suprafaţa alveolară pot fi privite ca un *feedback* mecanic, al cărui efect este corectarea variaţiilor întîmplătoare ale volumului alveolar.

Prezenţa surfactantului este importantă şi pentru menţinerea „uscată" a alveolelor. În condiţii obişnuite, la nivelul membranei alveolo-capilare există un echilibru perfect între forţele care tind să extravazeze lichidele plasmatice (presiunea hidrostatică intracapilară de 7 mm Hg, presiunea oncotică interstiţială de 5 mm Hg şi presiunea negativă interstiţială de 10 mm Hg) şi presiunea oncotică a plasmei (aproximativ 22 mm Hg) care tinde să menţină lichidele în vase. Acest echilibru al forţelor opuse menţine alveolele uscate, tensiunea superficială la nivelul suprafeţelor alveolare fiind, graţie prezenţei surfactantului, aproape egală cu zero dine/cm. Dar, dacă apar deficienţe ale surfactantului de la suprafaţa alveolară şi tensiunea superficială alveolară creşte, se poate ajunge la acumulare de lichide plasmatice în alveole, fiind favorizată deplasarea lichidului din capilare şi din interstiţiu în spaţiile alveolare.

Mişcarea şi răspîndirea moleculelor de surfactant ar putea să joace un rol în procesul de curăţire a alveolelor, deoarece o peliculă de interfaţă trebuie să favorizeze deplasarea moleculelor superficiale din zonele cu concentraţie ridicată spre zonele cu concentraţie scăzută în interiorul alveolelor, eliminînd astfel materialele străine de la suprafaţa alveolară (debriuri celulare, agregate de surfactant „îmbătrînit", corpi străini etc.) spre căile respi-

ratorii, sau să le pună în contact cu macrofagele.

În ventilaţia de repaus, mai ales în poziţie de clinostatism cînd volumul pulmonar este redus, în zona declivă se produce colabare alveolară, care persistă, pînă cînd o inspiraţie profundă (un suspin) pune ţesuturile pulmonare sub o tensiune suficient de mare pentru a provoca reexpansiunea tuturor alveolelor; cîntatul, căscatul, exerciţiile ventilatorii, o baie rece au acelaşi efect. Prima respiraţie a nou-născutului necesită presiuni transpulmonare de 30 cm H_2O pentru a dezlipi alveolele. Anestezistul exercită presiuni de acelaşi ordin de mărime, cînd trebuie să reexpansioneze un lob colabat în cursul intervenţiei chirurgicale pe plămîni.

Deficitul de surfactant pulmonar a fost incriminat în patogenia perturbărilor funcţiei pulmonare prezente în insuficienţa respiratorie a nou-născutului, ori provocate de fumul de ţigarete, de inhalarea de oxizi de azot, sau însoţind hipoxia, acidoza, embolia pulmonară, atelectazia, edemul pulmonar, circulaţia extracorporală, administrarea de O_2 în concentraţii mari şi timp îndelungat etc.

Tulburările de ventilaţie din aceste variate condiţii patologice au mecanisme patologice diferite. Astfel sindromul de detresă respiratorie (boala membranelor hialine), observat cel mai frecvent la prematuri, se datoreşte imaturităţii biochimice a ţesutului pulmonar, care nu poate secreta cantităţile de surfactant necesare adaptărilor respiratorii postnatale, mai ales din cauză că cea de a II-a cale de sinteză a sa este foarte sensibilă la modificările de pH, în condiţiile de atelectazie pulmonară care se instalează producîndu-se hipoxie şi acidoză care inhibă activitatea enzimei de transmetilare (fig. 7). Alteori surfactantul este inactivat de anumiţi constituenţi serici sau de anumite lipide (edemul pulmonar şi proteinoza alveolară) sau de ambii factori (după ocluzia arterei pulmonare şi în sindromul de detresă respiratorie la adult). În sfîrşit, în unele cazuri surfactantul dispare excesiv de rapid sau este incomplet regenerat, cum se întîmplă în respiraţiile cu volum curent excesiv (asistarea mecanică prelungită a respiraţiei). Deşi nu se poate preciza importanţa deficitului de surfactant în aceste diverse condiţii patologice, este sigur că această tulburare poate compromite şi mai mult funcţia respiratorie.

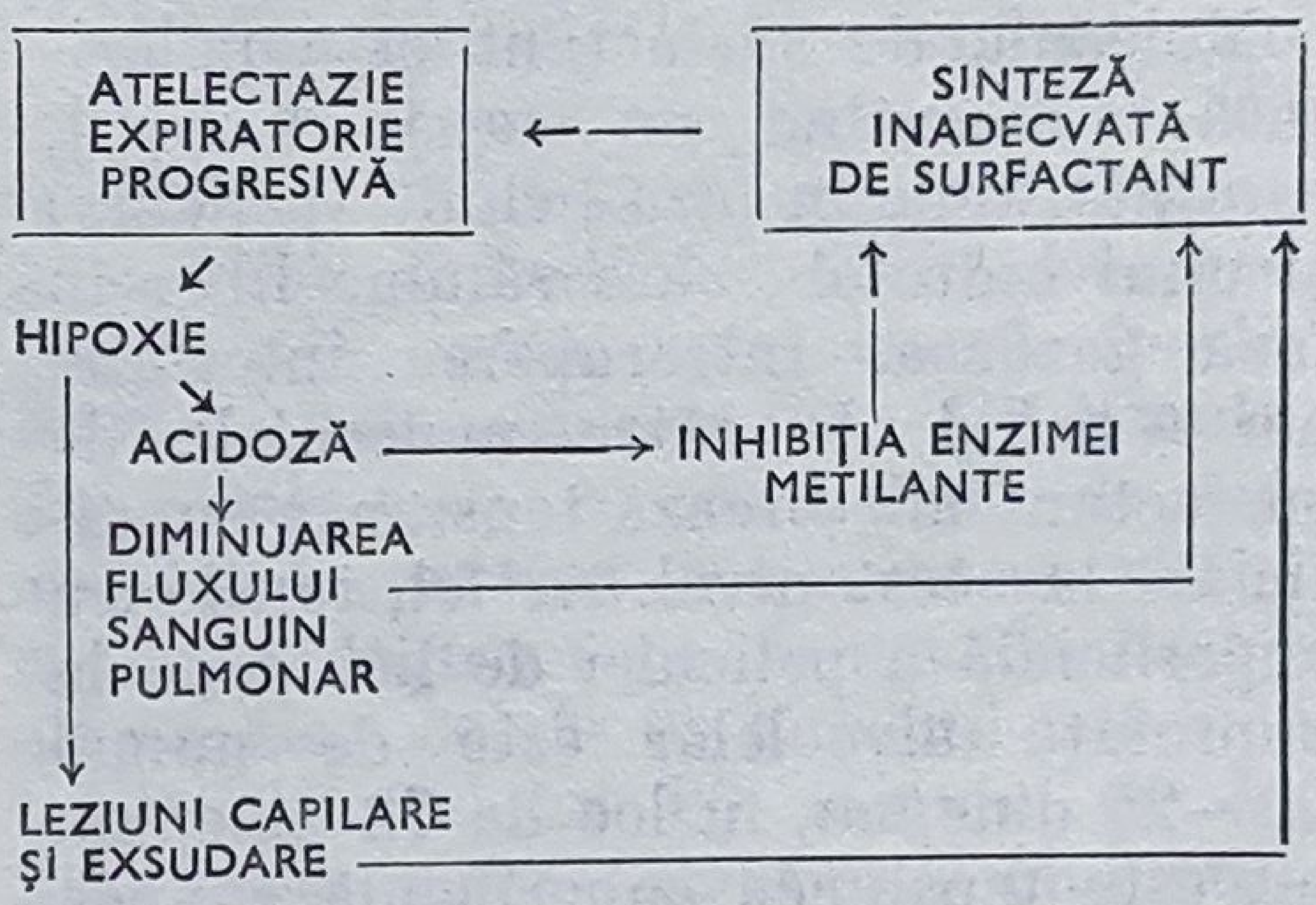


Fig. 7 — Ciclul de procese care provoacă insuficienţa respiratorie în sindromul de detresă respiratorie (după Gluck şi Kulovich, 1973 (7))

Bibliografie selectivă

1. BOYDEN, E. A. — *Amer. J. Anat.*, 1969, 126, 31.
2. BURRI, P. H. — *Anat. Rec.*, 1974, 180, 77.
3. COLLET, A. J., DES BIENS, G. — — *Anat. Rec.*, 1974, 179, 343.
4. CUMMING, G. HUNT, L.B. — Form and Function in The Human Lung, E. and S. Livingstone, Edinburgh — London 1968.
5. DAVIES, G., REID, L. — *Thorax*, 1970, 25, 669.
6. ETHERTON, J. E., CONNING, D. M., CORRIN, B. — *Amer. J. Anat.*, 1973, 138, 11.

7. GLUCK I. KULOVICH MARIE — Pediatr. Clin. N. Amer. 1973, 20/2, 367.
8. HAYEK, H. von — Die menschliche Lunge, Georg Thieme, Stuttgart, 1953.
9. HORSFIELD, K., CUMMING, G. — *J. appl. Physiol.*, 1968, *24*, 373.
10. HUNG, K. S., HERTWECK, M. S., HARDY, J. D., LOOSLI, C. G. — *Amer Rev. Resp. Dis.*, 1973, 108, 328.
11. JEFFERY, P., REID, L. — *J. Anat.*, 1973, 114, 35.
12. KRAHL, V. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1959, *80*, 4/II, 24.
13. LAMBERT, MARGARET — *J. Path. Bact.*, 1955, *70*, 311.
14. LAUWERYNS, J. M., GODDEERIS, P. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1975, 111, 469.
15. MILLER, W. S. — The Lung, Charles C. Thomas, Springfield, 1947.
16. NICULESCU, I. T. — Morfopatologia sistemului nervos, Edit. medicală, București, 1957.
17. PATTLE, R. E. — *Brit. med. Bull.*, 1963, *19*, 41.
18. PETRIK, P., COLLET, A. J. — *Amer. J. Anat.*, 1974, 139, 519.
19. REID, L. — *Amer. J. Roentgenol.*, 1977, *129*, 777.
20. DE REUCK, A. V. S., O'CONNOR M. — CIBA Foundation Symposium on Pulmonary Structure and Function, J. and A. Churchill, Londra, 1962.
21. RICHARDSON, J. B., BOUCHARD, T. — *J. Allergy clin. Immunol.*, 1975, 56, 473.
22. SCARPELLI, M. — *Triangle*, 1975, 10/2, 47.
23. SMITH, P., HEATH, D., MOOSARI, H. — *Thorax*, 1974, 29, 147.
24. THURLBECK, W. M. — Structure of the Lungs. In: „International Review of Physiology. Respiratory Physiology"; II, voi. XIV, Widdicombe J. G. University Park Press, Baltimore, 1977; p. 1—36.
25. WEIBEL, E. R. — Morphometry of the human Lung. Acad. Press. New York. 1963.

fiziopatologia respirației

VENTILAŢIA PULMONARĂ

Ventilaţia pulmonară este procesul prin care se produce un flux de aer din mediul exterior către spaţiile alveolare şi de aici spre exterior, avînd ca rezultat înlocuirea O_2 difuzat din aerul alveolar în sîngele capilar pulmonar şi eliminarea din plămîni a excesului de CO_2 descărcat din sînge în aerul alveolar. Ventilaţia este un proces ciclic, cu două faze: inspiraţia, în cursul căreia pătrunde în plămîni un volum de aer proaspăt, bogat în O_2 (în comparaţie cu aerul din alveole) şi practic lipsit de CO_2, şi expiraţia, în cursul căreia este expulzat din plămîni un volum aproape egal[1] de amestec gazos, care conţine O_2 în concentraţie mai mică decît aerul inspirat şi o mare proporţie de CO_2.

Mişcările ventilatorii

Pătrunderea şi ieşirea aerului în şi din tractul respirator sînt determinate de modificările alternative şi ritmice ale volumului plămînilor: expansiune în inspiraţie şi revenire la volumul de repaus în expiraţie. Modificările de volum ale plămînilor urmează pe acelea ale cuştii toracice, reprezentînd, împreună cu acestea, rezultatul mişcărilor combinate ale structurilor care alcătuiesc pereţii toracelui (coaste, coloană vertebrală, diafragm, musculatură toracică). Variaţiile ritmice ale volumului toraco-pulmonar sînt provocate de contracţia muşchilor ventilatori şi de reculul elastic al ţesutului pulmonar.

Muşchii ventilatori. În inspiraţia de repaus sînt activi: muşchiul diafragm şi muşchii intercostali externi, iar în inspiraţia forţată acţionează şi muşchii inspiratori accesori: micul dinţat posterior şi superior, pectoralii, marele dinţat, scalenul, sterno-cleido-mastoidianul, trapezul şi grupul dorsalilor (1).

Expiraţia spontană de repaus este un proces pasiv, în sensul că nu necesită contracţii musculare. Eliminarea aerului din plămîni este provocată de reculul elastic al ţesutului pulmonar; structurile elastice pulmonare, puse sub tensiune în inspiraţie odată cu expansiunea cuştii toracice, se retractă cînd mişcarea inspiratorie a încetat şi toracele revine la poziţia ventilatorie de repaus expulzînd aerul din plămîni. În expiraţia forţată, la reculul elastic pulmonar se adaugă contracţia muşchilor abdominali, a pătratului lombelor, a intercostalilor interni, a triunghiularului sternului, a micului dinţat posterior şi inferior, a marelui drept.

---

[1] Volumul de gaz inspirat este ceva mai mare decît cel expirat, pentru că în plămîni este reţinută o cantitate de O_2 mai mare decît cantitatea de CO_2 eliminată.

Mişcările toracice. Contracţia muşchilor inspiratori provoacă mărirea volumului cuştii toracice prin creşterea celor trei diametre: antero-posterior (sagital), transversal şi vertical (cranio-caudal). Expansiunea toracelui se datoreşte mişcării în sus şi înafară a coastelor, cu proiecţie anterioară consecutivă a sternului şi, mai ales, coborîrii diafragmului, care se aplatizează.

Prima pereche costală se mişcă în jurul unei axe transversale, care trece prin articulaţiile costo-vertebrale; rotaţia în jurul acestei axe — efectuată de contracţia muşchilor scaleni şi sterno-cleido-mastoidieni — măreşte diametrul antero-posterior al deschiderii craniale a toracelui şi ridică sternul.

Perechile costale a II-a—a VI-a inclusiv se mişcă în jurul a două axe, una care trece prin gîturile coastelor, iar cealaltă prin unghiurile costale şi articulaţiile condro-sternale. Mişcarea în jurul primei axe măreşte diametrul antero-posterior al toracelui şi ridică sternul (manubriul sternal fiind solidar cu prima pereche costală, şi, ca atare, oarecum fixat), iar proiecţia anterioară a sternului determină o uşoară mişcare de rotaţie în articulaţia manubrio-sternală. Rotaţia în jurul celei de a doua axe ridică şi proiectează în afară porţiunea mijlocie a arcurilor costale, mărind astfel diametrul transversal al toracelui. Muşchii activi sînt intercostalii externi (în ventilaţia de repaus).

Perechile costale a VII-a—a X-a se rotesc, cînd sînt ridicate de muşchii intercostali, în jurul unei axe antero-posterioare ce trece prin apofizele costale şi stern, mărind diametrul transversal al toracelui.

Ultimele două perechi costale servesc ca puncte de inserţie pentru musculatura abdominală, care are o acţiune antagonistă diafragmului şi, ca atare, ele intervin în expiraţie.

Coloana vertebrală în ventilaţia de repaus joacă rol de punct fix pentru mişcările costale. În ventilaţia forţată, rahisul execută în inspiraţie o mişcare de extensie, care apropie coastele de planul orizontal, iar în expiraţie o mişcare de flexie anterioară, care accentuează oblicitatea coastelor. În modul acesta, se măreşte atît amplitudinea mişcărilor toracice, cît şi volumul de aer mobilizat de plămîni cu fiecare excursie.

Diafragmul este constituit din fibre musculare care se inseră de jur împrejurul bazei toracice, pe ligamentul arciform, pe marginea coastelor, pe apendicele xifoid al sternului şi converg către centrul tendinos. Contracţia tuturor fibrelor diafragmatice trage în jos centrul tendinos, efectuînd o mişcare asemănătoare unui piston şi ca urmare se măreşte diametrul cranio-caudal al toracelui. La subiectul normal contracţia diafragmului asigură 3/4 din volumul de aer inspirat, iar 1/4 este asigurată prin mişcările costale. Într-o ventilaţie spontană, calmă, excursia diafragmului este de aproximativ 1,5 cm, dar în condiţii de solicitare maximă poate depăşi 10 cm. Diafragmul poate asigura integral ventilaţia în afecţiunile care provoacă rigiditatea toracică (deci suprimă mişcările costale), iar paralizia diafragmului diminuă foarte mult posibilitatea de a spori ventilaţia, cu toate că nivelul de repaus poate fi menţinut şi fără intervenţia diafragmului. Paralizia unui hemidiafragm provoacă apariţia de mişcări paradoxale: partea paralizată urcă în torace în timpul inspiraţiei şi coboară în expiraţie, supusă fiind diferenţelor dintre presiunea intratoracică şi cea intraabdominală în cele două faze ale ciclului ventilator.

În ventilaţia de repaus, cînd contracţia muşchilor inspiratori încetează, structurile elastice ale plămînilor revin la dimensiunile iniţiale. Revenirea elastică (reculul elastic) a ţesutului pulmonar aduce toracele în poziţia de repaus ventilator (poziţia expiratorie de repaus), expiraţia obişnuită fiind aşa

dar un proces pasiv. În expirația forțată intervine contracția mușchilor abdominali, care are drept efect, pe de o parte, micșorarea diametrului anteroposterior al toracelui (prin tracțiune asupra coastelor inferioare și asupra extremității caudale a sternului) și, pe de altă parte, diminuarea diametrului vertical (contracția mușchilor abdominali mărește presiunea intraaabominală, iar aceasta împinge în sus în cușca toracică diafragmul — care în expirație se comportă pasiv).

Mișcările plămînilor. Modificările de volum ale cuștii toracice determină modificări identice de volum ale plămînilor, deoarece prin întreaga suprafață costală și diafragmatică a pleurei viscerale plămînii sînt solidari cu cușca toracică, căptușită pe suprafața ei intracavitară de pleura parietală. Cele două foițe pleurale nu sînt separate decît de o fină peliculă de lichid, care le face contactul și mai intim, ușurînd, în același timp, alunecarea planurilor pleurale unul pe celălalt. Plămînii urmează pasiv mișcările toracelui în inspirație, în timp ce în expirație mecanismul principal este reprezentat de retracția elastică pulmonară.

Mișcarea liberă a plămînilor în cavitatea pleurală este una din condițiile esențiale ale ventilării cît mai uniforme a spațiilor alveolare; a doua condiție este împărțirea plămînilor în lobi, care se deplasează unul față de celălalt la nivelul scizurilor. Dacă plămînii nu ar fi împărțiți în lobi, tracțiunea pe care o exercită mărirea de volum a toracelui asupra țesutului pulmonar, tracțiune inegal repartizată la nivelul suprafeței pleurale (mult mai mare la bază decît la vîrf), s-ar solda cu o expansiune mai mare doar a unor spații alveolare și cu distorsiunea căilor aerifere în cursul mișcărilor ventilatorii, ceea ce ar avea ca urmare ventilația neuniformă a alveolelor. Dealtfel, ventilația spațiilor alveolare nu este perfect uniformă nici în condiții fiziologice, deoarece mobilitatea diferitelor porțiuni ale toracelui este diferită. Ca urmare, anumite teritorii pulmonare — cele dispuse în zone aproape imobile, și anume paravertebral și paramediastinal sau apical — se expansionează puțin și sînt relativ hipoventilate, în timp ce altele — teritoriile corticale și lobii inferiori — beneficiază de o bună mobilitate toracică și, implicit, de o ventilație crescută, fiind solicitate atît de coborîrea diafragmului, cît și de rotația inspiratorie a coastelor inferioare. Nici capacitatea de distensie a țesutului pulmonar nu este peste tot aceeași: zona hilară, cu bronhiile mari, cu vasele și ganglionii limfatici, este mai puțin distensibilă decît teritoriile periferice, în alcătuirea cărora intră, predominant, țesut alveolar. Bronhiile și vasele care se îndreaptă radiar de la hil spre periferie constituie un sistem tensional care conferă plămînului o oarecare unitate mecanică. Datorită lor, forțele de tracțiune care se exercită asupra plămînului destind, indirect, și teritorii pulmonare care nu sînt dispuse pe traiectul acestor structuri.

Dacă se consideră mecanismul ventilației separat de celelalte procese care alcătuiesc respirația pulmonară, plămînii pot fi asemuiți unei pompe care vehiculează alternativ și ritmic fluxul de aer grație activității mușchilor ventilatori. Ca la orice pompă se poate studia:

— *geometria* sau dimensiunile statice care condiționează performanțele sistemului, în cazul în speță dimensiunile spațiale ale plămînilor, exprimate în volume și capacități;

— *dinamica* sau relația dintre mișcarea pompei pulmonare și forțele care o produc;

— *cinematica* sau performanțele pompei pulmonare, apreciate ca debite de aer, velocități și frecvență, toate evaluate prin dimensiuni în funcție de timp.

Geometria sau dimensiunile statice ale pompei pulmonare

Volume şi capacităţi pulmonare, poziţii ventilatorii

Volumele pulmonare sînt mărimi anatomice, statice şi nu funcţionale, care măsoară dimensiunile pompei pulmonare şi nu performanţa ei, aceasta din urmă fiind însă influenţată de modificările absolute ori relative ale primelor.

Volumele pulmonare statice, capacităţile pulmonare şi poziţiile ventilatorii (11) sînt reprezentate grafic în fig. 8.

Volumul curent (VT) este volumul de gaz care pătrunde în plămîni cu fiecare inspiraţie şi apoi este eliminat la exterior cu fiecare expiraţie sau, altfel formulat, este volumul de gaz adăugat şi apoi sustras capacităţii reziduale funcţionale în fiecare ciclu ventilator, cînd plămînul trece din poziţia expiratorie de repaus în poziţia inspiratorie de repaus şi apoi invers. Volumul curent este expresia volumetrică a amplitudinii (profunzimii) mişcărilor ventilatorii. La adultul normal, în repaus, VT măsoară aproximativ 500 ml

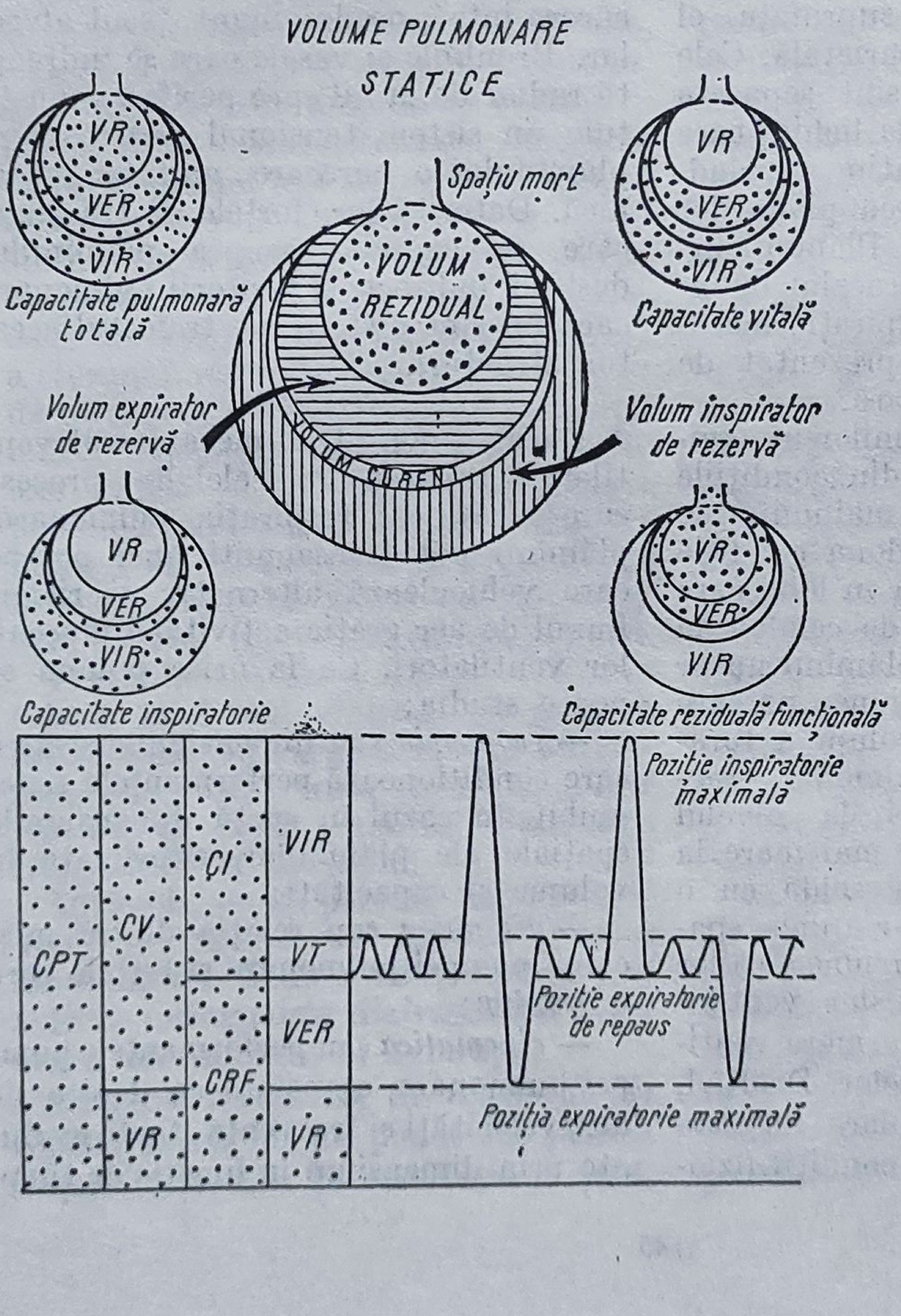


Fig. 8 — Volumele pulmonare. Sus în centru reprezentarea schematică a celor patru volume pulmonare fundamentale şi a mărimii lor relative. Linia externă corespunde limitei maxime pînă la care se poate expansiona plămînul; cercul intern—punctat — reprezintă volumul la care ajunge la sfîrşitul unei expiraţii complete. În cele patru scheme dispuse în jurul celei centrale sînt reprezentate prin haşurare cele patru capacităţi pulmonare. În partea de jos a figurii: traseul spirografic pe care se măsoară volumele mobilizabile şi o altă reprezentare a volumelor şi capacităţilor pulmonare (după Comroe J. H. jr şi colab: The Lung. Ed The Yearbook Publishers. Chicago 1955).

iar în efortul muscular crește: în cele ușoare și mijlocii pe seama volumului inspirator de rezervă și în cele intense mai ales pe seama volumului expirator de rezervă.

Volumul inspirator de rezervă (VIR) este volumul maxim de gaz care poate fi inspirat, plecînd de la sfîrșitul unei inspirații de repaus sau, cu alte cuvinte, este volumul de aer care pătrunde în plămîni cînd se trece din poziția inspiratorie de repaus în poziția inspiratorie maximă. La adultul sănătos, în repaus, VIR măsoară aproximativ 60% din capacitatea vitală, iar în efortul muscular diminuă în favoarea volumului curent.

Volumul expirator de rezervă (VER) este volumul maxim de gaz care poate fi expirat, plecînd de la sfîrșitul unei expirații de repaus, sau volumul de aer expulzat din plămîni cînd se trece din poziția expiratorie de repaus în poziția expiratorie maximă. La adultul sănătos, în repaus VER măsoară aproximativ 25% din capacitatea vitală, iar în efortul muscular diminuă în favoarea volumului curent.

Volumul rezidual (VR) este volumul de gaz care rămîne în plămîni la sfîrșitul unei expirații maxime, deci atunci cînd plămînii se găsesc în poziție expiratorie maximă. VR, care nu poate fi evacuat cît timp subiectul este în viață, măsoară la adultul sănătos aproximativ 1 500 ml, ceea ce revine la 25% din capacitatea pulmonară totală (14). Asemenea volumelor inspirator și expirator de rezervă, mărimea VR reflectă echilibrul dintre forța elastică pulmonară și cea toracică, ce operează la nivelul suprafeței pleurale (vezi capitolul „Dinamica ventilației").

Prin însumarea a două sau mai multe volume fundamentale rezultă capacitățile pulmonare (tabelul I).

Capacitatea pulmonară totală (CPT) însumează toate cele patru volume pulmonare, fiind definită ca volumul de gaz conținut de plămîni la sfîrșitul unei inspirații maxime, deci, atunci cînd aparatul toraco-pulmonar se găsește în poziție inspiratorie maximă, poziție în care plămînii cuprind cea mai mare cantitate de gaz posibilă.

TABELUL I

MODUL ÎN CARE SE ÎNSUMEAZĂ VOLUMELE PULMONARE FUNDAMENTALE ÎN CAPACITĂȚILE PULMONARE

Capacități	Volume			
	VT	VIR	VER	VR
CPT	+	+	+	+
CV	+	+	+	
CRF			+	+
CI	+	+		

Capacitatea vitală (CV) însumează trei din cele patru volume fundamentale, fiind constituită de volumul de gaz eliminat din plămîni în cursul unei expirații maxime care urmează unei inspirații maxime, deci, atunci cînd aparatul toraco-pulmonar trece din poziția inspiratorie maximă în cea expiratorie maximă. Altfel spus, CV este cantitatea maximă de aer ce poate fi inhalată într-o singură mișcare ventilatorie. CV reprezintă aproximativ 75% din CPT.

Capacitatea reziduală funcțională (CRF) însumează volumul rezidual și volumul expirator de rezervă, fiind constituită de volumul de gaz conținut în plămîni la sfîrșitul unei expirații calme de repaus sau volumul de gaz din plămîni, atunci cînd aceștia se află în poziție expiratorie de repaus. Capacitatea reziduală funcțională reprezintă aproximativ 50% din CPT. CRF are semnificație funcțională, fiind volumul de gaz în care pătrunde, se amestecă și se diluează aerul inhalat din mediul exterior înainte de a intra în schimb gazos cu sîngele. Astfel, CRF joacă un rol deosebit de important, prezența constantă a unui volum relativ mare de aer în spațiile alveolare reducînd foarte mult variațiile provocate de inhalarea de aer proaspăt

asupra concentrațiilor și presiunilor parțiale ale O_2 și ale CO_2 în aerul alveolar. Dacă CRF nu ar exista, deci, dacă plămînii s-ar goli complet cu fiecare mișcare expiratorie, în inspirație concentrația O_2 ar fi foarte ridicată, iar în expirație foarte joasă, în timp ce concentrația CO_2 ar prezenta variații de sens invers. Aceste variații ar influența presiunile parțiale ale gazelor sanguine și, ca urmare, sîngele care perfuzează capilarele pulmonare le-ar părăsi încărcat cu O_2 în inspirație, dar în expirație și în pauza dintre cele două faze conținutul de O_2 al sîngelui ar diminua foarte mult, iar conținutul de CO_2 ar crește exagerat. Transferul gazos prin membrana alveolo-capilară ar avea, așa dar, un caracter oscilant și nu continuu cum este în realitate.

Capacitatea inspiratorie (CI) însumează volumul curent și volumul inspirator de rezervă și este definită ca volumul de gaz care poate pătrunde în plămîni în cursul unei inspirații maxime ce începe de la sfîrșitul unei expirații de repaus sau ca volumul de gaz inhalat cînd plămînii trec din poziția expiratorie de repaus în poziția inspiratorie maximă. CI reprezintă 50% din CPT (celelalte 50% fiind CRF).

Plămînul se poate afla într-una din următoarele patru poziții:

— poziția inspiratorie maximă;

— poziția inspiratorie de repaus (poziția la sfîrșitul unei inspirații normale de repaus);

— poziția expiratorie de repaus (poziția de la sfîrșitul unei expirații normale de repaus);

— poziția expiratorie maximă.

Dintre cele patru poziții ventilatorii, două sînt fixe pentru același subiect: *poziția inspiratorie maximă* și *poziția expiratorie maximă*, iar celelalte două, *poziția inspiratorie de repaus* și *poziția expiratorie de repaus*, variază cu mărimea volumului curent utilizat: apropiate între ele în condiții de ventilație de repaus, cînd VT este mic, se depărtează cînd VT crește, ca, de exemplu, în ventilația din efortul muscular. Poziția expiratorie de repaus este determinată de echilibrul dintre forțele elastice antagoniste toracice și pulmonare (forțe antagoniste ce se exercită la nivelul suprafeței pleurale) și, fiind destul de constantă pentru același subiect în condiție ventilatorie de repaus, este aleasă ca poziție de referință pentru determinările volumetrice.

Pozițiile fixe pot fi modificate de procese patologice: poziția maximă expiratorie este mai ridicată cînd crește volumul rezidual, ca, de exemplu, în obstrucția căilor aerifere, iar poziția maximă inspiratorie este coborîtă în procesele restrictive.

Valorile normale ale volumelor pulmonare

Pentru a putea fi interpretate, rezultatele determinării volumelor pulmonare trebuie să fie comparate cu valori de referință obținute cu ajutorul unor formule de predicție, care permit să se calculeze pentru un anumit individ valoarea teoretică sau ideală a parametrului cercetat, plecînd de la caracteristici biometrice ușor de obținut, precum vîrsta, sexul, înălțimea, greutatea corpului, suprafața corporală etc (3) (4).

Formulele de predicție sînt ecuații de regresie care stabilesc relația existentă între parametrul funcțional cercetat și variabila ori, mai adesea, variabilele biologice. Cu alte cuvinte, ecuația de regresie arată cum variază parametrul funcțional (de exemplu CV) în funcție de variabilele de referință (vîrstă, sex, înălțime). Ecuația de regresie este elaborată plecînd de la datele obținute la subiecți sănătoși. Modul în care sînt aleși aceștia este hotărîtor pentru categoria de indivizi la care poate fi aplicată predicția. Dacă eșantionul de subiecți sănătoși la

care se măsoară parametrii cercetaţi (volumele pulmonare) este selecţionat prin randomizare din întreaga populaţie a unei regiuni şi este suficient numeric, formulele de predicţie elaborate pe baza lui sînt aplicabile întregii populaţii; eşantionul se spune că este reprezentativ pentru populaţia sănătoasă (subiecţii care prezentau simptome respiratorii au fost excluşi din eşantion).

Valoarea calculată cu ajutorul formulei de predicţie indică mărimea *medie* a parametrului funcţional la un individ sănătos cu anumite caractere biologice şi reprezintă doar o indicaţie generală care arată tendinţa centrală a colectivităţii. În realitate însă, indivizi de acelaşi sex şi vîrstă şi cu aceeaşi înălţime şi greutate prezintă, pentru acelaşi parametru, valori care variază în jurul acestei medii. Fig. 9 prezintă modul în care se distribuie în jurul mediei valorile CV măsurate la indivizi sănătoşi, de acelaşi sex, vîrstă şi înălţime; se constată că 95,4% din valorile normale sînt cuprinse într-o zonă situată între ± de două ori abaterea standard de la medie. Dincolo de cele două limite de variaţie a valorilor normale — inferioară şi superioară — numărul sănătoşilor este foarte redus şi, deci, şansa de a întîlni normali

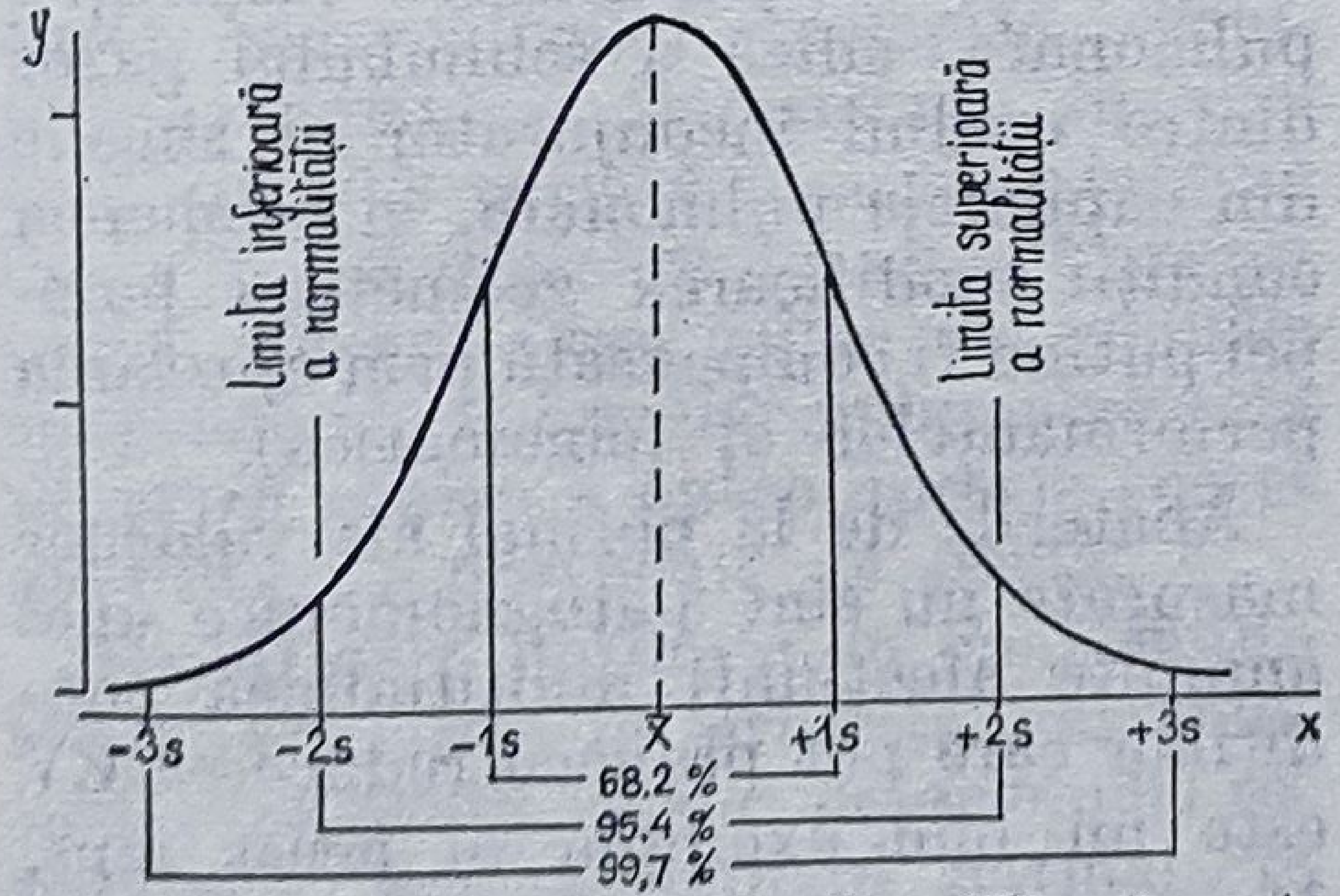


Fig. 9 — Distribuţia valorilor CV măsurate la bărbaţi de 40—44 ani şi 170 cm înălţime (curba lui Gauss).
x = media aritmetică; s = abaterea standard.

este neglijabilă. Aşa dar, valorile normale de referinţă nu sînt reprezentate de o cifră, ci de limite de variaţie şi reflectă doar variabilitatea generală a parametrilor biologici de la individ la individ. Deci pentru a fi considerată anormală valoarea măsurată la un subiect dat trebuie să se situeze în afara limitelor de variaţie şi nu numai să difere de medie.

Studii întreprinse asupra volumelor pulmonare pe populaţii diferite, în diverse ţări, au condus la ecuaţii de regresie asemănătoare. Dispunem deci de formule cu ajutorul cărora pot fi prezise satisfăcător volumele pulmonare la indivizi la care nu au fost încă măsurate. Valorile teoretice (ideale, prezise sau normale) ale volumelor pulmonare se calculează cu ajutorul formulelor care stabilesc dependenţa lor de sex, vîrstă şi înălţimea corpului. Dintre acestea, cele mai larg utilizate sînt formulele elaborate de un grup de experţi ai Comunităţii Europene a Cărbunelui şi Oţelului (formulele C.E.C.O. — tabelul II). Mai multe studii întreprinse în populaţia integrală a unei circumscripţii sanitare urbane şi a unor comune rurale din ţara noastră au furnizat valori normale ale volumelor pulmonare aproape perfect superpozabile celor elaborate de experţii C.E.C.O. (27). De aceea apare justificată utilizarea acestor formule şi pentru populaţia ţării noastre.

În tabelul III sînt prezentate cîteva exemple pentru a demonstra influenţa vîrstei, înălţimii şi sexului asupra valorilor teoretice ale volumelor pulmonare.

Valorile teoretice sînt utilizate ca elemente de comparaţie pentru valorile actuale. Există tendinţa de a acorda valorilor prezise o importanţă exagerată. Nu trebuie pierdut însă din vedere că precizia cu care se face predicţia unui parametru dat este limi-

TABELUL II

FORMULELE DE PREDICȚIE A VOLUMELOR PULMONARE ȘI A VEMS, ELABORATE DE EXPERȚII C.E.C.O.

Vîrsta	CV/T³	VR/T³	CPT/T³	100 VR/CPT	VEMS/T³	100 VEMS/CV
18—19	0,990	0,240	1,230	19,5	0,812	82,0
20—29	1,025	0,275	1,300	21,0	0,818	80,0
30—34	1,020	0,300	1,300	22,5	0,795	78,0
35—39	1,010	0,310	1,320	23,5	0,778	77,0
40—44	1,000	0,320	1,320	24,3	0,757	75,5
45—49	0,990	0,330	1,320	25,0	0,737	74,5
50—54	0,970	0,350	1,320	26,5	0,713	73,5
55—59	0,950	0,370	1,320	28,0	0,684	72,0
60—64	0,930	0,390	1,320	29,5	0,651	70,0
(σ/M)·100	9	17	12	6	10	7
(2σ/M)·100	17	31	22	11	19	13

Se înmulțește talia ridicată la cub cu coeficientul corepunzător vîrstei bolnavului pentru parametrul cercetat. Pentru femei, valorile teoretice ale CV, VR, CPT și VEMS sînt de 90% din cele calculate pentru bărbați.

TABELUL III

INFLUENȚA SEXULUI, A VÎRSTEI ȘI A ÎNĂLȚIMII SUBIECȚILOR EXAMINAȚI ASUPRA VALORILOR VOLUMELOR PULMONARE (EXEMPLE)

Sex	Vîrsta (ani)	Înălțime (cm)	CV (ml)	VR (ml)	CPT (ml)
b	40	165	4 490	1 450	5 940
f	40	165	4 040	1 310	5 350
b	40	170	4 910	1 570	6 480
b	60	170	4 570	1 910	6 480
b	40	160	4 090	1 320	5 410
b	40	180	5 830	1 860	7 690

tată — în cea mai bună eventualitate — la numai 60%, deoarece numai 60% din variațiile interindividuale ale unui parametru pot fi atribuite sexului, vîrstei și înălțimii, restul depinzînd de intervenția altor factori, neincluși în formulă.

În consecință, interpretarea rezultatelor furnizate de determinarea volumelor pulmonare se limitează la includerea lor într-una din următoarele grupe: valoare normală, ușor subnormală sau net anormală. Exprimarea valorii actuale în procente din valoarea teoretică riscă — dacă se neglijează cele de mai sus — să lase o falsă impresie de precizie.

Interpretarea valorilor măsurate ale volumelor pulmonare

Volumele pulmonare descriu geometria pompei pulmonare: așa dar ele sînt măsurători mai curînd anatomice, decît funcționale, fapt de care trebuie să se țină seama în interpretarea modificărilor lor (13). Alterările volumelor pulmonare nu se însoțesc în mod obligatoriu de perturbarea respirației pulmonare, adică a schimbului gazos dintre mediul înconjurător și sîngele din capilarele pulmonare, în asemenea condiții modificarea geometriei pompei putînd fi compensată prin ajustarea performanțelor ei (cinematica).

Abaterile de la normal ale valorilor măsurate nu sînt patognomonice unei anumite afecțiuni; multitudinea condițiilor care pot provoca reducerea CV este un bun exemplu în acest sens. Mai mult, anormalitatea volumelor pulmonare nu reflectă în mod necesar existența unei suferințe pulmonare, ea

putînd fi uneori sechela unui proces vindecat, după cum alteori se întîlnesc bolnavi pulmonari la care volumele se înscriu în limitele de variaţie normală (observaţia este frecventă în tuberculoza pulmonară, chiar cînd există leziuni parenchimatoase moderat extinse). Volumele pot fi normale şi în cazuri cu perturbări ale schimburilor gazoase intrapulmonare, ca de exemplu la bolnavii cu fibroză interstiţială difuză în stadiul iniţial, la care difuziunea prin membrana alveolo-capilară este diminuată net, ori la cei cu sindrom obstructiv, la care distribuţia neuniformă a aerului inspirat provoacă scăderea O_2 în sînge.

Determinarea volumelor pulmonare îşi dovedeşte utilitatea cînd este efectuată concomitent cu măsurători ale mai multor parametri funcţionali pulmonari: debite ventilatorii, complianţă pulmonară, rezistenţă la flux, capacitate de difuziune, distribuţie intrapulmonară, concentraţie sanguină a gazelor respiratorii etc. În acest context, informaţiile aduse de volumele pulmonare pot contribui — alături de datele furnizate de ceilalţi parametri — la definirea procesului patologic, deci la elaborarea diagnosticului.

Modificările volumelor pulmonare în condiţii fiziologice

Variaţiile individuale. Asemenea tuturor măsurătorilor biologice, volumele pulmonare determinate în aceleaşi condiţii variază la acelaşi individ de la o determinare la alta. Cunoaşterea mărimii variaţiilor individuale spontane ale volumelor pulmonare este necesară pentru a putea aprecia corect modificările provocate de boală.

Rezultatele obţinute în mai multe studii concordă în privinţa variabilităţii capacităţii vitale: determinări repetate la acelaşi individ normal, în aceeaşi zi, au dat valori foarte apropiate între ele, coeficientul de variaţie fiind de numai 3%, în schimb, valorile obţinute în zile diferite variază ceva mai mult; de asemenea, determinările CRF diferă între ele mai mult decît cele ale CV (45).

În tabelul IV sînt redate variaţiile volumelor pulmonare (media valorilor absolute şi a celor procentuale) la acelaşi individ, în aceeaşi zi, obţinute într-un studiu efectuat la 30 de adulţi normali (15 bărbaţi şi 15 femei, vîrsta medie 40 de ani) şi 20 bătrîni normali (7 bărbaţi şi 13 femei, vîrsta medie 72 de ani) (48).

TABELUL IV

VARIABILITATEA VOLUMELOR PULMONARE LA NORMALI ÎN ACEEAŞI ZI

Volum pulmonar		Adulţi	Bătrîni
CV	ml	79,3	93,5
	%	1,79	3,28
VR	ml	78,0	116,0
	%	7,97	8,86
CRF	ml	129,3	80,0
	%	4,86	3,84
CPT	ml	89,0	109,5
	%	1,78	2,86
VR/CPT		1,4	2,4
CRF/CPT		2,0	1,2

Postura. Trecerea corpului din poziţia şezîndă în clinostatism determină creşterea capacităţii inspiratorii şi scăderea CRF şi a VER. Cea mai afectată este CFR care scade la adult cu 600—900 ml în poziţia culcat, în timp ce CV diminuă moderat, pentru că scăderea VER este mai marcată decît creşterea CI. Micşorarea CV explică reducerea, de asemenea moderată, a capacităţii pulmonare totale, cealaltă componentă a CPT — volumul rezidual — nefiind influenţată de poziţia corpului. Modificările volumelor pulmonare la trecerea în clinostatism sînt atribuite de-

plasării în sens cranial a diafragmului, împins de greutatea viscerelor abdominale, și creșterii volumului sanguin intratoracic, acești doi factori explicînd deplasarea în sens expirator a poziției ventilatorii de repaus. Ca urmare, în ventilația de repaus, plămînii cuprind aproximativ jumătate din CPT în poziția șezîndă, dar numai o treime în clinostatism.

Vîrsta. Dintre condițiile fiziologice, vîrsta este la originea celor mai importante și constante modificări ale volumelor pulmonare la același individ.

CV crește pînă la 20 de ani (26), apoi scade între 20 și 64 de ani, după cum rezultă din formulele de regresie liniară elaborate de experții C.E.C.O. (tabelul II). La grupele de vîrstă mai înaintată rata de declin apare ceva mai ridicată.

VR crește paralel cu scăderea CV, astfel că mărimea CPT nu se modifică practic cu vîrsta după 20 de ani (tabelul II). Raportul VR/CPT crește cu aproximativ 3% pe deceniu și, ca urmare, VR reprezintă aproximativ o cincime din CPT la 20 de ani și aproximativ o treime la 70 de ani.

Interesant de notat că raportul VR/CPT prezintă un coeficient de variație mai mic decît al celor două volume considerate separat (tabelul II: 6% față de 17 și, respectiv, 12%). Pentru acest considerent, mulți autori acordă acestui raport mai multă importanță decît valorii absolute a VR, cînd se apreciază abaterea de la normal a rezultatelor unei investigații funcționale pulmonare. Această concepție poate duce însă la interpretări eronate în unele procese restrictive.

Variabilitatea rezultatelor obținute la același individ și modificările volumelor pulmonare în anumite condiții fiziologice au fost luate în considerare la elaborarea valorilor de referință pentru aceste măsurători.

Modificările volumelor pulmonare în condiții patologice

Modificările volumelor pulmonare la bolnavii cu afecțiuni toraco-pulmonare sînt extrem de utile pentru aprecierea deficitului funcției ventilatorii, iar determinările repetate la același bolnav pot aduce indicații valoroase pentru a evalua evoluția bolii ori răspunsul la tratament. În continuare vor fi prezentate succint condițiile în care se observă modificări ale CV, CRF și VR și ale CPT, după care vor fi menționate modificările volumelor pulmonare în cele două sindroame funcționale: sindromul obstructiv și sindromul restrictiv.

Interpretarea valorilor CV. În diverse condiții patologice CV scade, scăderile fiind considerate ca patologice numai atunci cînd depășesc 20% din valoarea teoretică.

Factorii care provoacă scăderea CV pot fi grupați astfel:

I. *Factori care limitează expansiunea toracică:*

1. Tulburări neuro-musculare:

a) alterarea funcțională sau morfologică a centrilor nervoși (intoxicații cu barbiturice sau morfină, traumatisme și intervenții chirurgicale craniene);

b) lezarea căii nervoase eferente (poliomielită, nevrită periferică, pareza frenicului, blocarea sinapselor neuromusculare în miastenia gravă);

c) alterarea organului efector (tulburări musculare primitive, miozite toracice sau contractură antalgică — durere toracică în fracturi costale).

2. Tulburări ale mecanicii toracice prin deformări osoase, cifoscolioză, fracturi costale, toracoplastii sau prin creșterea rezistenței elastice (sclerodermie, obezitate, osificarea cartilajelor condro-costale);

3. Procese intraabdominale care limitează excursiile diafragmului (ascită, tumoare abdominală, pneumoperitoneu, intervenții abdominale, colită).

II. *Factori care limitează expansiunea plămînilor:*

1. Procese pleurale (revărsate, pneumotorax, simfize).

2. Procese cardio-pericardice (dilatarea inimii, pericardite cu mult lichid).

3. Hernie diafragmatică.

4. Creşterea reculului elastic pulmonar (pneumopatii interstiţiale difuze, stază sanguină pulmonară).

5. Suprimare de parenchim funcţional prin leziuni distructive (tuberculoză), ocluzii bronşice cu atelectazii (neoplasm bronşic, adenoame, corpi străini), obstrucţii bronşiolare (bronhopneumopatie obstructivă cronică — BPOC), procese exsudative (pneumonii) ori rezecţii de parenchim (exereze pulmonare).

Factorii de mai sus, dacă provoacă o reducere destul de mare a CV, sînt generatori de disfuncţie ventilatorie restrictivă.

Scăderea CV semnifică limitarea posibilităţii de a creşte amplitudinea ventilaţiei la solicitări suplimentare (efort), dar nu implică micşorarea rezervelor ventilatorii; ventilaţia maximă poate fi menţinută în limite normale, chiar cînd diminuarea CV atinge 40%, dacă arborele bronşic îşi conservă permeabilitatea, reducerea amplitudinii fiind compensată, în acest caz, prin creşterea frecvenţei ventilaţiei. Testul nu dă informaţii nici indirecte asupra schimbului gazos, acesta putînd fi normal nu numai în repaus, ci şi la eforturi intense, chiar dacă CV este redusă la mai puţin de jumătate, după cum şi invers, o valoare normală a CV nu înseamnă ventilaţie normală.

Modificările volumelor componente ale CV sînt greu de interpretat şi nu au valoare diagnostică.

Interpretarea valorilor CRF şi VR. Creşterea VR actual este considerată patologică doar atunci cînd depăşeşte cu cel puţin 50% valoarea teoretică, dată fiind marea dispersie a valorilor normale ale acestui parametru. Creşterea CRF caracterizează hiperinflaţia pulmonară, care poate fi provocată de modificări structurale (de tipul celor întîlnite în emfizem), de obstrucţie a căilor aerifere mici (BPOC), de hiperinflaţie compensatoare a spaţiilor alveolare din parenchimul restant după exereza pulmonară ori în urma excluderii funcţionale a unui teritoriu pulmonar important (plămîn distrus tuberculos, deformări toracice, mai ales cifoscolioză). Deşi nu este patognomonică acestei boli, fiind frecvent întîlnită şi în stenozele căilor aerifere mici, creşterea VR este obligatorie în emfizemul pulmonar.

De obicei, dacă se măreşte VR, creşte şi CRF, dar mărirea acestor volume nu se însoţeşte în mod obligatoriu de alterarea schimburilor gazoase. Dacă spaţiile alveolare sînt ventilate suficient pentru ca presiunile parţiale ale O_2 şi CO_2 în aerul alveolar (P_{AO2} şi respectiv P_{ACO2}) să rămînă la valori normale, schimburile gazoase se desfăşoară normal, indiferent de mărimea volumului rezidual şi a capacităţii reziduale funcţionale. Pentru acest lucru, este esenţial ca ventilaţia alveolară să fie adaptată volumului alveolar. Totuşi, creşterea CRF şi a VR constituie un factor potenţial de limitare a schimburilor gazoase în efort, pentru că încetineşte înlocuirea O_2 preluat de sînge din alveole şi eliminarea CO_2, periclitînd menţinerea compoziţiei normale a aerului alveolar.

CRF şi VR sînt scăzute în fibrozele pulmonare difuze (în stadiile avansate) şi în bolile cardiace cu stază pulmonară. Scăderea CRF are drept urmare apariţia de fluctuaţii mari ale P_{AO_2}, care creşte în inspiraţie şi scade sub valorile normale în expiraţie, instalîndu-se un fenomen analog ventilaţiei neuniforme care determină o uşoară hipoxemie.

Interpretarea valorilor CPT. Se consideră patologice valorile care se abat

cu mai mult de 20% față de normal. Semnificația modificărilor patologice ale CPT depinde de volumul component care a fost alterat (CV ori VR). CPT poate să scadă în afecțiunile pulmonare întinse (fibroze, edem, neoplasm), cînd țesutul pulmonar este comprimat (pneumotorax, pleurezie), precum și în poliomielită, ca urmare a limitării expansiunii toracelui. CPT poate fi ușor crescută în emfizem, dar de cele mai multe ori nu depășește limitele normale în boala căilor aerifere mici.

Raportul VR/CPT poate să crească fie prin mărirea valorii absolute a VR, fie prin scăderea capacității vitale (CPT = VR + CV) și de aceea nu are o semnificație fiziopatologică bine definită, pentru că nu presupune în mod necesar și o valoare absolută mai mare a VR.

Volumele pulmonare în sindromul obstructiv. În afecțiunile cu tulburări obstructive ale ventilației (astm bronșic, bronșită obstructivă cronică, emfizem pulmonar), CV scade cînd stenozele căilor aerifere sînt difuze și strînse. În unele cazuri, administrarea de substanțe bronhodilatatoare determină creșterea CV. Cînd obstrucția este severă, CV obținută prin însumarea CI cu VER înregistrate separat este mai mare decît valoarea înregistrată în cursul unei singure expirații maxime. Modificarea importantă în sindromul obstructiv este însă creșterea VR și a CRF, iar în formele severe de emfizem crește și CPT. Introducerea în clinică a metodei pletismografice de determinare a CRF (17) a semnalat în mod curent valori de 6 000 ml în sindromul obstructiv, iar în cazuri extreme, peste 9 000 ml. Modificările volumelor pulmonare sînt însă de importanță secundară în acest sindrom, în care parametrii cinematici (VEMS, $\dot{V}$mx etc.) au o valoare informativă mult mai mare.

Volumele pulmonare în sindromul restrictiv. Condiții foarte diferite (menționate mai sus, v. CV) pot limita capacitatea de expansiune a plămînilor, care se traduce prin scăderea CV. Aceasta poate fi asociată cu diminuarea, proporțională sau nu, a volumului rezidual sau acesta se menține în limite normale, situație în care raportul VR/CPT apare net crescut, deși nu există hiperinflație. Această observație infirmă opinia mai veche potrivit căreia creșterea raportului VR/CPT ar fi un bun indice de hiperinflație pulmonară; în fond, augmentarea raportului indică doar o CV disproporționat de mică față de CPT și nu neapărat un VR crescut. Modificările restrictive trebuie să fie destul de marcate pentru a determina dispnee; permeabilitatea bună a căilor aerifere permite să se compenseze reducerea excursiei ventilatorii prin creșterea frecvenței.

Dinamica ventilației

Variațiile alternative și ritmice ale volumului toraco-pulmonar determină un flux de aer între exterior și alveole. În inspirația spontană, contracția mușchilor inspiratori face să crească cele trei diametre ale cuștii toracice și, datorită contactului intim dintre foițele pleurale parietală și viscerală — contact favorizat de pelicula de lichid ce se află între ele — plămînii urmează fidel mișcările cuștii toracice și volumul lor crește, concomitent dilatîndu-se atît spațiile alveolare, cît și conductele aerifere. Pe măsură ce volumul pulmonar crește, aerul conținut în ele se rarefiază și presiunea intrapulmonară a gazului coboară (legea lui Boyle) sub nivelul presiunii atmos-

forice. Cum spațiile alveolare comunică prin conducte cu atmosfera ambiantă, depresiunea alveolară determină un flux de aer din exterior (presiune atmosferică) în alveole (presiune subatmosferică), volumul de gaz intrapulmonar crescînd cu aceeași mărime ca și volumul plămînului și al cuștii toracice. La sfîrșitul inspirației, presiunea din alveole devenind egală cu cea atmosferică, fluxul de aer încetează. În expirație, circulația aerului are loc în sens invers. În momentul în care contracția mușchilor inspiratori a luat sfîrșit, elementele elastice din structura plămînilor — întinse în inspirație ca niște resorturi — revin la dimensiunile lor inițiale și readuc plămînii și cușca toracică la volumul de repaus (CRF în expirație spontană). Diminuarea volumului pulmonar comprimă amestecul gazos din alveole, a cărui presiune crește peste nivelul atmosferic și, ca urmare, aerul va fi expulzat din alveole la exterior.

Curgerea aerului într-un sens ori în celălalt este deci rezultatul unor diferențe de presiune (presiune barometrică minus presiune alveolară în inspirație și presiune alveolară minus presiune barometrică în expirație). Contracția mușchilor inspiratori este forța care provoacă mișcarea aerului din exterior în alveole, ea este așadar forța motrice a inspirației, iar revenirea elastică (reculul elastic) a plămînilor constituie forța motrice a expirației de repaus (în expirația forțată se adaugă contracția mușchilor expiratori).

Relațiile dintre forțele care acționează asupra aparatului ventilator și modificările de volum toraco-pulmonar constituie obiectul de studiu al dinamicii ventilatorii (9) (10) (21)

Bazele biofizice ale dinamicii ventilatorii

Legea a treia a mișcării a lui Newton enunță că o forță aplicată asupra unui corp dezvoltă în acesta din urmă o forță opozantă de mărime egală. Forța opozantă depinde deci de mișcarea corpului sau sistemului și în mod particular de trei aspecte ale mișcării: poziția instantanee a sistemului — poziția sistemului în momentul aplicării forței (în cazul aparatului toraco-pulmonar, volumul acestuia la începutul inspirației), viteza instantanee a mișcării — viteza cu care crește volumul toraco-pulmonar în același moment — și accelerația instantanee a mișcării. Primul aspect reprezintă componenta *statică* a mișcării, celelalte două, componentele *dinamice* (22) (33) (35). Forța opozantă globală însumează forțele opozante generate de fiecare componentă în parte, acestea la rîndul lor depinzînd de proprietățile mecanice ale sistemului în mișcare. Elasticitatea, rezistența fricțională și inerția sînt proprietățile mecanice ale sistemului toraco-pulmonar generatoare de forțe opozante și depind de poziția sistemului, de viteza și, respectiv, de accelerația mișcării.

În sistemele fizice în care mișcarea se efectuează în cele trei dimensiuni și se măsoară deci ca variație de volum, forța aplicată și forțele opozante se măsoară ca presiuni.

Ecuația mișcării sistemului toraco-pulmonar. Presiunea motrice care provoacă mărirea volumului toraco-pulmonar în inspirație este presiunea musculară (Pmus), generată de contracția mușchilor inspiratori. Pentru a putea pune în mișcare sistemul toraco-pulmonar, presiunea musculară trebuie să înfrîngă presiunile opozante, generate de proprietățile mecanice ale aparatului respirator. Acestea din urmă sînt condiționate de particularitățile structurale ale sistemului tora-

co-pulmonar, aşa că identificarea şi măsurarea presiunilor opozante permit evaluarea indirectă a calităţilor structurale ale acestuia. Presiunile opozante sînt:

— presiunea elastică (Pel) generată de forţele de retracţie elastică a sistemului;

— presiunea viscoasă (Pvis) datorată rezistenţelor prin frecare (viscanţa);

— presiunea inerţială (Pin) determinată de rezistenţele prin inerţie (inertanţa).

Între aceste presiuni şi presiunea musculară există corelaţii care pot fi exprimate sub forma ecuaţiei mişcării sistemului toraco-pulmonar:

$$\text{Pmus} = \text{Pel} + \text{Pvis} + \text{Pin}$$

În inspiraţie:

— *Presiunea elastică* este determinată de forţele care se opun măririi de volum a sistemului. Aceste forţe iau naştere la nivelul suprafeţei alveolare (tensiunea superficială) şi în anumite ţesuturi ale plămînului şi toracelui, care se comportă ca nişte corpuri elastice.

În mecanică sînt denumite corpuri elastice acelea care, sub acţiunea unei forţe aplicate asupra lor, suferă o deformare reversibilă şi revin la forma şi poziţia de repaus de îndată ce acţiunea forţei aplicate a încetat. În corpul supus unei deformări elastice ia naştere o forţă egală şi de sens contrar forţei aplicate — forţa elastică —, ce reprezintă energie înmagazinată şi care este restituită integral cînd forţa aplicată îşi încetează acţiunea. Forţa elastică variază cu deformarea suferită de corpurile respective.

În sistemul toraco-pulmonar, elementele elastice alcătuiesc o reţea tridimensională şi de aceea presiunea aplicată produce o deformare elastică în cele trei dimensiuni, deci, o deformare sau variaţie de volum. Aceasta dă naştere unei presiuni elastice opozante (presiunea de retracţie elastică sau reculul elastic), care produce revenirea volumului toraco-pulmonar la dimensiunile iniţiale, de îndată ce presiunea aplicată asupra sistemului a încetat. Presiunea elastică depinde de mărimea deformării (a variaţiei de volum): cu cît aceasta este mai mare, cu atît şi presiunea elastică este mai mare. Această relaţie poate fi exprimată prin formula

$$\text{Pel} = \text{F}\ (\text{V})$$

deci presiunea elastică este funcţie de volumul sistemului (V).

— *Presiunea viscoasă* are două componente:

a) tisulară, cu sediul în corpurile solide neelastice din structura plămînilor şi a toracelui, în care mobilizarea sistemului generează o rezistenţă la frecare (frecare externă);

b) gazoasă, care apare în conductele aerifere, la trecerea curentului de aer, ca rezultat al frecării moleculelor de gaz între ele şi cu pereţii canalelor (frecare internă).

Ambele componente depind de viteza mişcării sistemului sau, cu alte cuvinte, de viteza cu care variază volumul toraco-pulmonar, deci de fluxul de aer ($\dot{V}$):

$$\text{Pvis} = \text{F}\ (\dot{\text{V}})$$

deci presiunea viscoasă este funcţie de fluxul de aer.

Dintre cele două componente, cea mai mare parte revine componentei gazoase: considerînd plămînul separat de peretele toracic, presiunea viscoasă tisulară reprezintă aproximativ 20%, restul de 80% luînd naştere în conductele aerifere.

— *Presiunea inerţială*, care are de asemenea două componente: tisulară şi gazoasă, ia naştere atunci cînd sistemul toraco-pulmonar este pus în mişcare (după o perioadă de apnee), sau cînd mişcarea în curs îşi schimbă

viteza ori sensul (la trecerea din inspirație în expirație). Presiunea generată de rezistențele prin inerția plămînilor și a peretelui toracic este considerată a fi neglijabilă la frecvențe ale ventilației de pînă la 100 cicli pe minut; în ventilația de repaus a fost evaluată la aproximativ 0,5% din presiunea totală aplicată la plămîni, iar în efortul muscular intens, ar urca la cel mult 5%.

Presiunea inerțială este funcție de accelerația debitului ($\ddot{V}$):

$$Pin = F(\ddot{V})$$

Pe baza celor menționate anterior, ecuația mișcării sistemului toraco-pulmonar se poate scrie astfel:

$$Pmus = Pel + Pvis + Pin = F(V) + F(\dot{V}) + F(\ddot{V})$$

Din această ecuație reiese că pătrunderii aerului în plămîni i se opun trei tipuri de rezistențe: elastică, viscoasă și inerțială. Suma presiunilor opozante pe care acestea le generează definește mărimea presiunii pe care mușchii inspiratori trebuie să o exercite asupra sistemului pentru a produce o mărire a volumului toraco-pulmonar și, deci, un flux de aer. Presiunea aplicată depinde de mărimea variației de volum, intensitatea fluxului și accelerația lui.

În expirație:

Energia cheltuită în inspirație pentru a învinge forțele de retracție elastică a sistemului este înmagazinată în structurile elastice, de unde este restituită pentru a înfrînge rezistențele viscoasă și inerțială, precum și tonusul rezidual al mușchilor inspiratori[1]. Expirația spontană în repaus este așadar pasivă, ea nu incumbă aplicarea unei presiuni. În expirația din efortul muscular sau în expirația forțată se adaugă contracția mușchilor expiratori, care furnizează energia necesară pentru a face fluxul de aer mai rapid.

În principiu, apare posibil să se măsoare presiunile elastică, viscoasă și inerțială separat pentru torace[2] și pentru plămîni și, de asemenea, separat presiunile viscoasă și inerțială exercitate de amestecul gazos circulant. Determinarea presiunilor aplicate la torace presupune însă paralizarea musculaturii ventilatorii prin curarizare și preluarea ventilației de un aparat de ventilație artificială și, de aceea metoda nu poate fi utilizată în investigația clinică de rutină. În plus, rezultatele obținute nu sînt acceptate de toți cercetătorii ca expresie corectă a parametrilor mecanici ai toracelui.

În clinică se determină presiunea elastică a plămînului — denumită și presiune statică — și rezistențele viscoasă și inerțială ale plămînului și ale gazului, acestea din urmă însumate în presiunea dinamică.

Mecanica pulmonară (ecuația mișcării sistemului pulmonar)

Sistemul mecanic respirator este alcătuit din: gazul care umple spațiile alveolare și căile aerifere, structurile tisulare pulmonare și toracice (32). Presiunea aplicată asupra fiecărei componente este egală cu diferența dintre presiunile care se exercită la nivelul limitelor lor.

Astfel, presiunea aplicată la torace (PT) este rezultatul diferenței dintre

---

[1] La sfîrșitul inspirației tonusul mușchilor inspiratori nu dispare brusc, ci diminuă treptat, relaxarea mușchilor inspiratori fiind completă doar aproape de sfîrșitul expirației spontane de repaus.

[2] Prin „torace", în mecanica ventilației, se înțeleg toate structurile care au relații de vecinătate cu plămînii: peretele toracic, diafragmul, conținutul abdominal, peretele abdominal, structurile toracice extrapulmonare (inima și vasele mari etc.).

presiunea pleurală (Ppl) (cavitatea pleurală separă structurile toracice de cele pulmonare) și presiunea care se exercită la nivelul suprafeței corporale, adică presiunea barometrică (PB):

$$PT = Ppl - PB.$$

Această presiune determină expansiunea și contracția peretelui toracic.

Presiunea aplicată la țesuturile pulmonare (PP) este egală cu diferența dintre presiunea alveolară (Palv) și presiunea pleurală:

$$PP = Palv - Ppl$$

și este presiunea care provoacă expansiunea și contracția plămînilor.

Presiunea aplicată gazului (PG) este egală cu diferența dintre presiunea la nivelul orificiului bucal (Pbucc) și presiunea alveolară:

$$PG = Pbucc - Palv$$

și reprezintă presiunea răspunzătoare de curgerea aerului în și din plămîni.

Considerînd țesuturile pulmonare și faza gazoasă separat de torace, presiunea aplicată asupra acestor componente intratoracice (PIT) este egală cu diferența dintre presiunile care se exercită asupra celor două suprafețe de demarcație ale lor, în speță presiunea la deschiderea căilor aerifere la exterior, deci la nivelul gurii (Pbucc) și al nărilor, și presiunea pleurală (Ppl).

Presiunii aplicate asupra fiecărei componente i se opun presiunile generate de proprietățile fizice ale componentei respective; suma presiunilor opozante este egală cu presiunea aplicată.

La nivelul toracelui:

$$PT = Ppl - PB = PelT + PvisT + PinT,$$

în care cei trei termeni reprezintă presiunile opozante (elastică, viscoasă și inerțială) generate de însușirile structurilor toracice.

La nivelul țesuturilor pulmonare:

$$PP = Palv - Ppl = PelP + PvisP + PinP,$$

iar la nivelul gazului:

$$PG = Pbucc - Palv = PvisG + PinG$$

(gazul este considerat ca fiind incompresibil și deci nu opune o presiune elastică și prin urmare, $PelG = 0$).

Presiunii aplicate asupra componentelor intratoracice, țesuturile pulmonare și gazul, considerate împreună, i se opun presiunile generate de proprietățile fizice ale celor două componente însumate:

$$PIT = Pbucc - Ppl = PelP + PvisP + PinP + PvisG + PinG.$$

Într-o formă simplificată, relația se poate scrie:

$$PIT = Pbucc - Ppl = PelP + PvisIT + PinIT,$$

în care:

— PelP reprezintă presiunea provocată de forța de retracție elastică a țesuturilor pulmonare care tinde mereu să reducă volumul sistemului,

— PvisIT reprezintă presiunile opozante viscoase dependente de proprietățile țesuturilor pulmonare și ale gazului,

— PinIT reprezintă presiunile inerțiale ale țesuturilor și gazului care se opun accelerației fluxului.

Din formulele precedente reiese că presiunea aplicată asupra țesuturilor pulmonare și asupra gazului, luate împreună, este egală cu diferența dintre presiunea barometrică (cînd subiectul respiră liber, în mediul ambiant Pbucc = PB) și presiunea pleu-

rală, măsurată ca presiune esofagiană. Această diferență este denumită *presiune transpulmonară*.

Aplicînd la componentele tisulară pulmonară și gazoasă ecuația mișcării sistemului respirator, se obține ecuația sistemului mecanic intratoracic, în care presiunea aplicată (PIT) este egală cu:

$$PIT = Pbucc - Peso = PelP + PvisIT + PinIT = F(V) + F(\dot{V}) + F(\ddot{V})$$

Dacă se înregistrează presiunea transpulmonară la două volume diferite ale sistemului (de exemplu după inspirarea a 500 ml aer) în condiții statice, adică în apnee (deci cînd fluxul de aer este zero în toate căile aerifere, iar presiunea alveolară este egală cu presiunea bucală), presiunile înregistrate în cele două momente de repaus (la începutul și la sfîrșitul inspirației) depind exclusiv de forța de retracție elastică a plămînului, adică de gradul de tensiune la care este supus „resortul" pulmonar, tensiunea crescînd cu volumul pulmonar:

$$PelP = F(V).$$

Mărimea cu care variază presiunea între cele două momente depinde de mărimea cu care variază volumul plămînilor; dacă relația dintre PelP și V este liniară, ecuația de mai sus devine

$$PelP = KV$$

K fiind coeficientul de elasticitate de volum. În formula de mai sus, PelP este componenta statică (Pst) a presiunilor opozante.

Dacă se înregistrează variația presiunii transpulmonare în condiții dinamice, deci în cursul mișcării ventilatorii, cînd prin căile aerifere trece aer, valorile obținute depind nu numai de mărimea presiunii elastice, ci și de acelea ale presiunilor viscoasă și inerțială, cu alte cuvinte nu sînt funcție numai de variația de volum, ci și de mărimea fluxului și de accelerația lui:

$$Pbucc - Peso = PelP + PvisIT + PinIT = F(V) + F(\dot{V}) + F(\ddot{V}).$$

Scăzînd PelP (cunoscută) din valoarea presiunii transpulmonare, rezultă presiunea dinamică intratoracică (PdinIT) care însumează PvisIT și PinIT:

$$PdinIT = PvisIT + PinIT = F(\dot{V}) + F(\ddot{V}).$$

Raportînd valoarea PdinIT observată la un moment dat al mișcării la fluxul gazos corespunzător, se poate afla valoarea rezistențelor dinamice (viscoase și inerțiale) opuse de țesuturile pulmonare și, mai ales, de amestecul gazos la trecerea prin căile aerifere. Cum rezistența inerțială este neglijabilă în condițiile ventilației obișnuite, rezistența dinamică este reprezentată aproape integral de rezistența la flux.

Coeficientul de elasticitate și rezistența la flux ale sistemului plămîn-gaz sînt utilizate în clinică pentru a exprima proprietățile fizice ale plămînului și a analiza prin intermediul lor mecanismele de producere a tulburărilor ventilatorii.

Proprietățile mecanice ale plămînilor

Reculul elastic pulmonar

Un corp perfect elastic — de exemplu, un resort — se întinde cînd este tracționat și revine la poziția de repaus cînd acțiunea forței aplicate asupra lui a încetat. Resortul se alungește cu o unitate de lungime cînd asupra lui acționează o forță de o unitate, cu două unități de lungime, cînd forța

aplicată asupra lui este de două unități și așa mai departe, pînă cînd este atinsă limita elastică a resortului (fig. 10). Între forța aplicată și alungirea resortului există o relație liniară, a cărei expresie este coeficientul de elasticitate:

$$e = f/l.$$

Țesuturile elastice din structura plămînilor se comportă asemenea resortului din exemplul de mai sus, fiind întinse în inspirație sub acțiunea presiunii musculare (Pmus) aplicate, iar în expirație — cînd contracția musculară a încetat —, fiind readuse în poziția lor de repaus de către presiunea de retracție elastică (PelP). Cu cît contracția musculară este mai puternică, cu atît întinderea țesuturilor elastice și, corolarul ei, creșterea volumului pulmonar în inspirație sînt mai marcate. Relația dintre presiunea aplicată și volumul pulmonar diferă însă de relația dintre forța aplicată și alungirea resortului, pe de o parte, pentru că nu este liniară decît pe o porțiune a variației de volum și anume în domeniul volumului curent și în prima parte a volumului inspirator de rezervă, iar pe de alta, prin histereza[1] dintre inspirație și expirație.

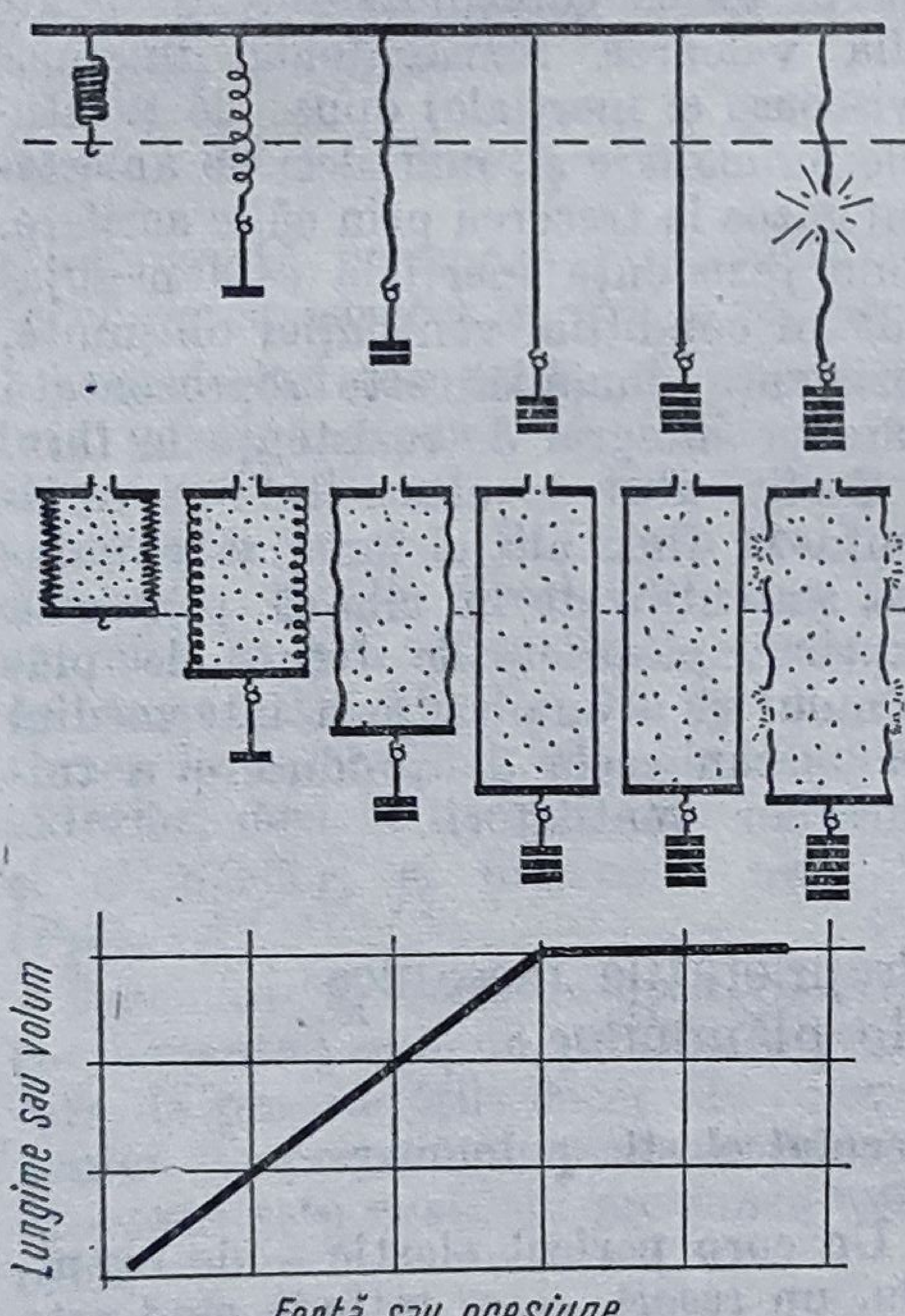


Fig. 10 — Legea lui Hooke. Corpurile elastice se alungesc sau își măresc volumul (în cazul plămînilor) proporțional cu creșterea forței sau presiunii aplicate asupra lor, pînă cînd este atinsă limita distensibilității (după Comroe, J. H. Jr: Physiologie de la respiration, ed. Masson et Cie, Paris, 1967).

Bucla volum-presiune statică (2) (44). Relația dintre volum și presiune se determină măsurînd presiunea transpulmonară la diferite mărimi ale volumului pulmonar (5). Cei doi parametri sînt măsurați în condiție statică, adică atunci cînd sistemul toracopulmonar este imobil și prin conductele aerifere nu trece aer (apnee); în această condiție, presiunea măsurată la nivelul orificiului bucal este egală cu cea alveolară (dacă glota este deschisă), iar diferența dintre aceasta din urmă și presiunea pleurală (Palv-Ppl) măsoară exclusiv PelP, pentru că PvisIT și PinIT (dependente de viteza și, respectiv, de accelerația curentului de aer) sînt nule în apnee.

Măsurarea directă a presiunii pleurale este impracticabilă la om, dar Ppl poate fi determinată indirect măsurînd presiunea esofagiană cu ajutorul unei sonde cu balonaș. Variațiile presiunii esofagiene reproduc în mod fidel variațiile presiunii pleurale, datorită poziției esofagului în torace, în mediastinul posterior și între fundurile de sac pleurale drept și stîng și pentru că esofagul este un tub cu pereți subțiri, cu tonus slab, care opune o rezistență minimă la transmiterea

[1] Histereză înseamnă inaptitudinea unui sistem de a urma căi identice de răspuns la aplicarea și la îndepărtarea unui agent activ; rezultatul acestei inaptitudini se înscrie grafic ca buclă de histereză.

variațiilor presiunii pleurale, exceptînd momentele în care apar unde peristaltice ori în timpul deglutiției, momente, de altfel, ușor de recunoscut.

Presiunea pleurală nu este negativă așa cum se spune obișnuit, deoarece nu este mai mică de zero Torri, ci este infraatmosferică, fiind inferioară presiunii barometrice cu aproximativ 5 cm H_2O (= 0,5 kPa) în poziția expiratorie de repaus și cu aproximativ 30 cm H_2O (3,0 kPa) la sfîrșitul unei inspirații maxime. Ppl este totdeauna mai mică decît Palv. Condiții cvasistatice sînt obținute dacă subiectul inspiră și expiră foarte lent.

Înscriind într-un sistem de coordonate rectangulare (cu un inscriptor în X : Y) variația volumului pulmonar (pe ordonată) și variația presiunii transpulmonare (pe abscisă) în cursul unei inspirații maxime urmată de o expirație maximă se obține o buclă volum-presiune statică (fig. 11). Ramura expiratorie a buclei este stabilă și reproductibilă; variația de volum

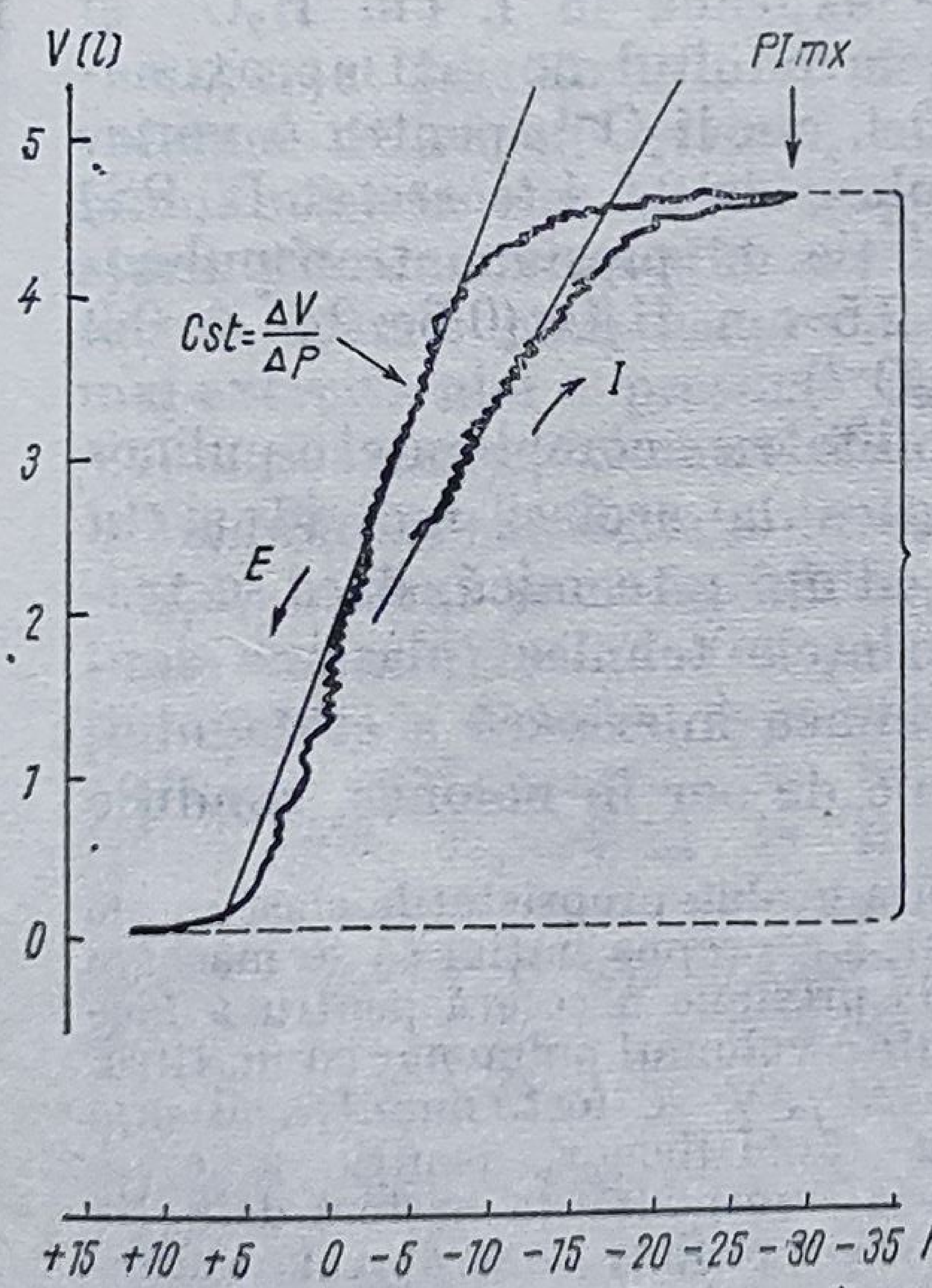


Fig. 11 — Relația volum-presiune statică a plămînilor.

corespunzătoare unei aceleiași variații de presiune este mică la începutul expirației (adică în porțiunea superioară a VIR), apoi crește pe măsură ce expirația continuă și devine constantă după expirarea a aproximativ jumătate din VIR.

Raportul dintre variația de volum și variația de presiune este mic în porțiunea superioară a capacității vitale, pentru că la sfîrșitul inspirației, cînd volumul pulmonar a atins mărimea maximă, au fost puse sub tensiune fibrele de colagen din structura organului. Modulul de elasticitate mare al acestora a necesitat aplicarea unei presiuni mult mai mari decît cea care a fost necesară pentru umplerea plămînului cu un volum egal de aer în limitele volumului curent.

Fibrele de colagen au un rol frenator, împiedicînd volumul pulmonar să atingă o mărime care ar amenința stabilitatea spațiilor alveolare, prin faptul că ar favoriza supradistensia spațiilor voluminoase în dauna celor mici.

La începutul expirației, revenirea fibrelor de colagen în poziția de repaus provoacă o scădere mare a presiunii elastice, care însă nu se însoțește decît de o variație de volum relativ mică.

În porțiunea inferioară a VIR și în limitele VT, raportul dintre volum și presiune devine constant și curba se continuă cu o linie dreaptă. Panta acestei drepte reflectă distensibilitatea plămînilor: cu cît e mai apropiată de verticală, cu atît țesuturile sînt mai distensibile și plămînii mai complianți și invers, cu cît e mai „culcată“ cu atît țesuturile sînt mai „rigide“. Raportul $\Delta V/\Delta P$ scade din nou către sfîrșitul expirației maxime, dar de data aceasta este vorba de un artefact, datorit compresiei balonașului sondei de către mediastin.

Relația volum-presiune diferă în inspirația maximă de cea din expira-

ţia maximă. Curba inspiratorie a buclei volum-presiune statică evoluează la presiuni infraatmosferice mai coborîte, iar reculul elastic este mai mare în inspiraţie decît în expiraţie (raportul $\Delta V/\Delta P$ este mai mic — fig. 11). În plus, curba inspiratorie variază de la un ciclu ventilator maxim la altul, în funcţie de variaţiile tensiunii superficiale la nivelul interfeţei aer-fluid de la suprafaţa alveolelor (vezi capitolul „Substratul morfo-funcţional"). Comportarea diferită a distensibilităţii pulmonare în cele două faze ale unui ciclu ventilator maxim (histereză) este atribuită variaţiilor tensiunii superficiale (7) (12).

Reculul elastic al plămînilor depinde de doi factori: elasticitatea unor ţesuturi pulmonare şi tensiunea superficială la interfaţa aer-fluid de la nivelul suprafeţei alveolelor. În expiraţie, efectele de suprafaţă sînt neglijabile, aşa că PelP măsoară aproape exclusiv proprietăţile elastice ale ţesutului pulmonar. În cursul inspiraţiei, însă, suprafaţa fiecărei alveole creşte, astfel că tensiunea superficială devine determinantul principal al reculului „elastic" pulmonar. Tensiunea superficială variază nu numai cu creşterea suprafeţei fiecărei alveole (23), dar şi cu creşterea numărului de alveole care se umplu cu aer în cursul unei inspiraţii maxime (prin recrutare de unităţi care iniţial erau închise). După mai multe inspiraţii profunde, în cursul cărora volumul pulmonar atinge valoarea capacităţii pulmonare totale, complianţa pulmonară statică (indice al proprietăţilor elastice ale plămînilor), măsurată în limitele VT, creşte cu aproximativ 20%. Mărimea Cst depinde aşa dar şi de amploarea variaţiilor de volum suferite de plămîni imediat înainte de testare (34) (Cst revine la valoarea originală după cîteva VT obişnuite): relaţia volum-presiune este variabilă în inspiraţia maximă, pe cînd în expiraţie este stabilă (38).

Cînd variaţia volumului pulmonar este de ordinul volumului curent (în ventilaţia calmă, de repaus), relaţia volum-presiune la individul normal este liniară şi practic superpozabilă în inspiraţie şi expiraţie.

Complianţa pulmonară statică (Cst) este definită ca modificarea volumului pulmonar (ΔV) pentru o variaţie de presiune transpulmonară (ΔP) de o unitate, măsurată în domeniul în care relaţia $\Delta V/\Delta P$ este liniară[1] şi în cursul unei expiraţii foarte lente. În aceste condiţii, raportul devine expresia proprietăţilor elastice pulmonare, reflectînd uşurinţa cu care plămînii se lasă destinşi, sub acţiunea presiunii musculare.

În limbaj comun se spune că Cst măsoară „rezistenţa elastică" opusă de ţesuturile pulmonare la deformare; termenul „rezistenţă" este însă rezervat determinărilor efectuate în condiţii dinamice, de mişcare a sistemului (rezistenţa implică un raport presiune/debit) şi nu statice, ca acelea care prezidă la măsurarea complianţei.

Cst se exprimă în l. cm H_2O^{-1} şi măsoară la adultul normal aproximativ 0,200 l. cm H_2O^{-1}, pentru o variaţie de volum de 0,5 l (corectat BTPS) şi o variaţie de presiune transpulmonară de 2,5 cm H_2O (0,5 : 2,5 = 0,2 l. cm H_2O^{-1}).

Variabilitatea complianţei pulmonare statice la acelaşi individ şi în aceeaşi şedinţă este mică, dacă se respectă cerinţele tehnice (plasarea sondei în treimea inferioară a esofagului, volum mic de aer în balonaş, condiţie

[1] Pentru a evalua proprietăţile elastice ale plămînului, s-a propus iniţial să se măsoare variaţia de presiune necesară pentru a face să se modifice volumul pulmonar cu un litru. Raportul $\Delta P/\Delta V$ a fost numit *elastanţă pulmonară* (5). Ulterior, pentru a evita confuziile la care poate da naştere definiţia de mai sus, s-a propus să se aprecieze însuşirile elastice pulmonare prin măsurarea complianţei, care este inversul elastanţei.

statică ori cvasistatică a sistemului toraco-pulmonar în timpul determinărilor, efectuarea a 2—3 inspirații maxime înainte de a înscrie bucla V : P, măsurarea Cst pe curba expiratorie a buclei). Variabilitatea Cst la indivizi cu caracteristici biometrice asemănătoare este mare, fapt de care trebuie ținut seama la interpretarea valorilor determinate, deoarece, într-un studiu efectuat la 40 de adulți sănătoși s-a găsit o variabilitate individuală medie de 14% (18).

Complianța pulmonară statică variază la subiecții normali cu mărimea plămînilor, fiind mai mică la copil (26) decît la adult și la adulții cu CPT mică mai redusă decît la cei cu volum pulmonar mare. Faptul se datorește impreciziei din formula complianței. În fizică, coeficientul de elasticitate a unui corp este definit de modulul de elasticitate (ME): raportul dintre variația de presiune (ΔP) și variația de volum (ΔV), exprimată în procente din volumul inițial (Vo):

$$ME = \frac{\Delta P}{\Delta V / Vo}$$

Raportat la plămîni, Vo reprezintă volumul de repaus elastic, adică volumul atins în starea de colaps în care ajung plămînii scoși din cavitatea toracică, atunci cînd asupra lor nu se mai exercită nici o presiune (la adult, Vo măsoară aproximativ 150 ml).

Modulul de elasticitate diferă de elastanță, tocmai prin faptul că în formula lui este inclus Vo; prin aceasta se respectă cerința mecanicii de a exprima deformarea ca o variație fracțională raportată la nivelul de repaus. Acest mod de exprimare ar permite să se compare comportamentul elastic al unor plămîni de mărime diferită, dar modulul de elasticitate nu este aplicabil în explorarea clinică a plămînilor, deoarece Vo nu poate fi determinat.

Pentru a remedia acest neajuns și a introduce totuși mărimea plămînului ca noțiune de referință în mecanica pulmonară, s-a propus să se exprime complianța statică măsurată în domeniul de proporționalitate în raport de CV sau de CRF. Se numește complianță specifică (Cspec) raportul dintre Cst și CRF, valoarea ei putînd fi calculată prin formula de regresie:

$$Cspec = 0{,}031 + 0{,}043\ CRF,$$

care se exprimă în $l.cm\ H_2O.^{-1}l.^{-1}$ CRF.

Dependența Cst de mărimea plămînilor a fost utilizată pentru elaborarea formulelor de predicție a valorilor normale (vezi mai jos).

Complianța pulmonară dinamică (Cdin) sau funcțională este determinată în condiții de ventilație spontană (37), măsurîndu-se variația de presiune transpulmonară între cele două momente în care fluxul este zero (începutul și sfîrșitul inspirației), situație în care intervenția presiunilor dinamice este redusă la minimum. Dacă variația de volum este mică și începe de la nivelul volumului pulmonar de repaus ventilator (adică de la nivelul CRF), relația volum-presiune este liniară și aproape lipsită de histereză, iar Cdin este practic egală cu Cst. De obicei, însă, Cdin este ceva mai mică decît valoarea obținută după o inspirație profundă.

Explicația acestui fenomen a fost dată de Otis și colab. (40). Ei au elaborat un model în care plămînii sînt considerați a fi constituiți dintr-un mare număr de unități funcționale dispuse în paralel, fiecare unitate funcțională modificîndu-și volumul în cursul ventilației într-o proporție fixă față de variația de volum a întregului sistem, indiferent de frecvență. Autorii au asemuit acest sistem mecanic pulmonar cu o rețea electrică formată

din unităţi separate, dispuse în paralel. Într-o astfel de reţea, curentul electric se distribuie tuturor unităţilor independent de frecvenţă (prin analogie, complianţa dinamică este independentă de frecvenţă), numai dacă impedanţa electrică a fiecărei unităţi se modifică proporţional cu frecvenţa. O reţea electrică cu circuite paralele compuse din condensatori şi rezistenţe, dar fără inductori (prin analogie, elemente elastice şi elemente cu rezistenţă la flux, dar fără inerţie), îndeplineşte această condiţie numai dacă produsul dintre rezistenţă şi capacitate — constantă de timp electrică — este acelaşi în fiecare circuit. Prin analogie, s-a considerat că unităţile pulmonare au constante de timp mecanice. Cdin este independentă de frecvenţa ventilaţiei la individul sănătos, pentru că produsul dintre complianţă şi rezistenţa dinamică (constanta de timp mecanică) are aceeaşi valoare în toate unităţile pulmonare. Această analogie cu un model electric a fost necesară pentru a explica atît distribuţia uniformă a aerului ventilat la individul sănătos, ale cărui unităţi funcţionale pulmonare diferă foarte mult între ele ca geometrie, cît şi tulburările de distribuţie care apar în condiţii patologice.

La frecvenţe ventilatorii ridicate (90 cicli. min^{-1}), valoarea Cdin scade apreciabil comparativ cu Cst chiar la normali.

Presiunea inspiratorie maximă (PImx) reprezintă valoarea depresiunii pleurale, cînd sistemul pulmonar se găseşte în poziţie inspiratorie maximă şi conţine volumul maxim de aer posibil (capacitatea pulmonară totală). Ca şi la determinarea Cst, presiunea esofagiană este substituită celei pleurale. PImx se măsoară în apnee, la sfîrşitul unei mişcări inspiratorii maxime, subiectul menţinînd glota deschisă. Cînd umplerea cu aer a plămînilor este maximă, presiunea de retracţie elastică este determinată, aproape în întregime, de punerea sub tensiune a fibrelor de elastină, dar mai ales a celor de colagen, PImx fiind aşa dar un indice al elasticităţii tisulare pulmonare.

PImx se exprimă în cm H_2O (sau kPa) şi variază la adultul sănătos între 25 şi 35 cm H_2O (2,5—3,5 kPa). Valoarea absolută a PImx variază — asemenea tuturor indicilor de elasticitate — cu mărimea volumului pulmonar.

Coeficientul de retracţie elastică este raportul dintre PImx şi CPT (volumul pulmonar la care este măsurată); coeficientul se exprimă în cm $H_2O \cdot l^{-1}$ CPT. Acest mod de exprimare urmăreşte să releve mai bine proprietăţile elastice ale ţesuturilor pulmonare, făcîndu-le independente de mărimea volumului pulmonar. Variabilitatea mare a valorilor normale ale PImx este întrucîtva ponderată, dacă se exprimă presiunea maximă de retracţie elastică pe unitatea de volum pulmonar.

Presiunea de inflaţie la jumătate din volumul maxim (half inflation pressure, 49), presiunile transpulmonare statice la volume pulmonare de 100—50% din CPT teoretică, volumul pulmonar actual la valori fixe (7,5 şi 5 cm H_2O) ale presiunii transpulmonare sînt alţi indici propuşi pentru aprecierea proprietăţilor mecanice statice ale plămînilor. Primul dintre ei pare să fie mai sensibil decît indicii semnalaţi anterior (Cst, PImx, PImx/CPT) (19).

Niciunul dintre indicii de mai sus nu redă însă o imagine completă a comportării elastice pulmonare ca analiza descriptivă a întregii bucle volum-presiune statică, de la poziţia expiratorie de repaus la poziţia inspiratorie maximă şi înapoi. Această analiză furnizează informaţii complementare pentru înţelegerea fenomenelor meca-

nice statice particulare sistemului pulmonar și a modificărilor induse de boală.

Valorile normale ale indicilor de elasticitate pulmonară

Complianța pulmonară variază cu sexul, înălțimea și vîrsta, deci cu aceleași variabile biologice ca și volumele pulmonare. Corelația Cst cu acestea din urmă s-a dovedit a fi foarte bună [coeficient de corelație 0,88 într-un lot de subiecți normali (18)], așa că formulele de predicție a valorilor normale se bazează pe faptul că Cst crește practic liniar cu CV:

$$Cst = 0{,}056\ CV - 0{,}052,$$

CV fiind capacitatea vitală teoretică — exprimată în l.

Utilizarea valorilor teoretice ale CV face de fapt ca valorile Cst să depindă de mărimea corpului. Limitele de variație a valorilor observate la normali sînt însă foarte largi, așa că reduc capacitatea testului de a discrimina normalii de bolnavi.

Presiunea inspiratorie maximă pare să coreleze cel mai bine cu vîrsta. Presiunea de retracție elastică măsurată la volumul pulmonar maxim (CPT) diminuă cu vîrsta:

$$PImx = 37{,}8 - 0{,}21 \times \text{vîrstă (ani)}.$$

Limitele de variație la normali sînt de asemenea foarte largi, dispersia valorilor individuale în jurul mediei fiind foarte mare.

Coeficientul de retracție elastică (PImx/CPT) măsoară 6 cm $H_2O \cdot l^{-1}$ CPT la 20 ani și 5,5 cm $H_2O \cdot l^{-1}$ CPT între 40 și 55 de ani, deci diminuă cu vîrsta pentru că numărătorul este dependent de vîrstă (50). Valorile normale variază și în acest caz în limite foarte largi, dar limita inferioară a variației normale este ceva mai bine precizată fiind de 3,0 cm $H_2O \cdot l^{-1}$ CPT.

Interpretarea valorilor determinate ale indicilor de elasticitate pulmonară

Evaluarea proprietăților elastice ale plămînilor urmărește să obțină indicii asupra eventualelor efecte ale diferitelor boli pulmonare. Examenul global al buclei volum-presiune statică procură datele calitative necesare evaluării, în timp ce informațiile cantitative sînt obținute de obicei prin determinarea Cst, a PImx și a coeficientului de retracție elastică (19).

Complianța pulmonară statică este considerată crescută peste limitele de variație normală, dacă valoarea determinată depășește cu 50% pe cea prezisă cu ajutorul formulei de mai sus. Valorile mici ale Cst, dacă sînt inferioare mediei teoretice calculate cu cel puțin 50%, sînt considerate foarte probabil patologice și nu datorate variațiilor individuale.

Creșterea Cst apare atunci cînd diminuă presiunea de retracție elastică pulmonară sau reculul elastic pulmonar. Anomalia — denumită și hipercomplianță — este întîlnită în emfizemul pulmonar difuz și este, probabil, consecința distrugerii pereților alveolari și a elementelor cu proprietăți elastice din structura lor. Modificarea anatomopatologică trebuie să intereseze, însă, mai mult de jumătate din spațiile alveolare pentru ca Cst să se abată de la normal.

Scăderea Cst este provocată fie de micșorarea numărului unităților pulmonare care participă la ventilație, prin leziuni distructive (tuberculoză), procese exsudative (pneumonii), ocluzii bronșice cu atelectazie (neoplasm bronșic, adenoame ori corpi străini), fie de alterarea difuză a structurilor cu proprietăți elastice avînd ca rezultat rigiditatea plămînilor (fibroze interstițiale difuze). Cele două modalități se pot asocia. Uneori este posibil a se discerne mecanismul răspunzător de

diminuarea Cst. În procesele patologice care micşorează numărul alveolelor pulmonare active, Cst — exprimată în procente din valoarea prezisă plecînd de la capacitatea vitală teoretică — apare micşorată, pe cînd raportarea la valoarea prezisă din CV măsurată (CV actuală) furnizează valori normale: reculul elastic a crescut deci paralel cu diminuarea volumului pulmonar, scăderea Cst fiind doar rezultatul micşorării acestuia.

În procesele fibrotice interstiţiale, Cst exprimată în procente din valoarea prezisă din CV actuală apare diminuată: creşterea reculului elastic este în această condiţie consecinţa creşterii rigidităţii sistemului elastic pulmonar şi nu (ori nu numai) a micşorării volumului pulmonar; Cst scade disproporţionat faţă de volum.

Ca exemplu, prezentăm modificările complianţei pulmonare în disfuncţii ventilatorii restrictive.

1. Disfuncţie ventilatorie restrictivă prin suprimare de spaţii alveolare:

CV actuală:	2 000 ml	50,0%
CV teoretică:	4 000 ml	
Cst actuală:	0,060 l · cm H_2O^{-1}	
a) Cst teoretică: (din CV teoretică)	0,1721 · cm H_2O^{-1}	
b) Cst teoretică: (din CV actuală)	0,060 l · cmH_2O^{-1}	

Cst actuală × 100/Cst teoretică a = 34,8%
Cst actuală × 100/Cst teoretică b = 100,0%

2. Disfuncţie ventilatorie restrictivă prin rigiditate pulmonară:

CV actuală:	3 000 ml	75%
CV teoretică:	4 000 ml	
Cst actuală:	0,060 l · cmH_2O^{-1}	
a) Cst teoretică: (din CV teoretică)	0,172 l · cmH_2O^{-1}	
b) Cst teoretică: (din CV actuală)	0,116 l · cm H_2O^{-1}	

Cst actuală × 100/Cst teoretică a = 21,5%
Cst actuală × 100/Cst teoretică b = 51,3%

Presiunea inspiratorie maximă este considerată anormală dacă depăşeşte cu minimum ±50% valoarea medie prezisă. Scăderea PImx se întîlneşte în emfizemul pulmonar şi se datoreşte diminuării reculului elastic, în timp ce creşterea ei, prezentă în fibrozele interstiţiale difuze, reflectă intensificarea acestuia. PImx este un test mai sensibil decît Cst pentru alterările proprietăţilor elastice pulmonare. De exemplu, în emfizem micşorarea PImx se poate asocia cu valori normale ale Cst, alterarea proprietăţilor elastice devenind aparentă doar în starea de distensie maximă a plămînilor (la CPT); de asemenea, în fibrozele interstiţiale difuze PImx poate să crească apreciabil, înainte ca Cst să fi diminuat semnificativ: creşterea reculului elastic provocată de hiperplazia fibrelor colagenice şi de fibroza interalveolară şi peribronhiolară, devenind evidentă mai întîi la un volum pulmonar mare şi numai cînd boala a progresat manifestîndu-se şi la CRF.

Coeficientul de retracţie elastică este un indice şi mai sensibil pentru alterările elasticităţii pulmonare. Creşterea coeficientului peste 10,0 cm $H_2O \cdot l^{-1}$ CPT semnalează rigiditatea sistemului, pe cînd scăderea lui sub 3,0 cm $H_2O \cdot l^{-1}$ CPT relevă micşorarea reculului elastic. Diminuarea raportului PImx / CPT poate fi întîlnită în cazuri cu Cst în limite normale.

Analiza buclei volum-presiune statică, considerată în întregime, completează în mod util, pentru diagnosticul clinic, informaţiile procurate de indicii menţionaţi. Poziţia buclei în coordonatele volum-presiune, curbura ei, gradul histerezei etc. sînt date utile pentru înţelegerea fenomenelor mecanice pulmonare.

Alterările elasticităţii pulmonare pot fi grupate în două tablouri:

1. *Plămînul hipercompliant* se caracterizează prin diminuarea PImx (deseori sub 15 cm H_2O, la adult) şi a coeficientului de retracţie elastică (sub 3,0 cm $H_2O \cdot l^{-1}$ CPT), precum şi prin creşterea Cst, cu peste 50% faţă de valoarea teoretică. Curba volum-presiune statică obţinută în expiraţie este

deplasată de scăderea reculului elastic către stînga (adică în domeniul presiunilor infraatmosferice mai mici, deci mai aproape de presiunea barometrică) și în sus (adică la volume pulmonare crescute) (fig. 12). Curbura ei este mult redusă (relația volum-presiune devine liniară în cea mai mare parte a VIR). Diminuarea reculului elastic pulmonar se asociază cu modificarea volumelor pulmonare: CRF și VR cresc prin deplasarea pozițiilor expiratorii maximă și de repaus, iar CV scade.

2. *Plămînul „rigid“* are ca semne distinctive creșterea PImx (care poate depăși 80 cm H_2O în formele severe de fibroză interstițială difuză), creșterea raportului PImx/CPT (deseori peste 10 cm $H_2O \cdot l^{-1}$ CPT, la adult) și micșorarea Cst cu mai mult de 50% față de valoarea prezisă. Curba volum-presiune statică este deplasată la dreapta și în jos, adică la presiuni infraatmosferice mai mari și la volume diminuate (fig. 12), curbura este mai accentuată decît la normal, histereza statică este foarte mult redusă. Creșterea reculului elastic se asociază cu limitarea amplitudinii maxime a mișcărilor ventilatorii, deci cu scăderea CV, dar și cu împietarea țesutului interstițial patologic în spațiile alveolare, ceea ce are ca urmare micșorarea VR.

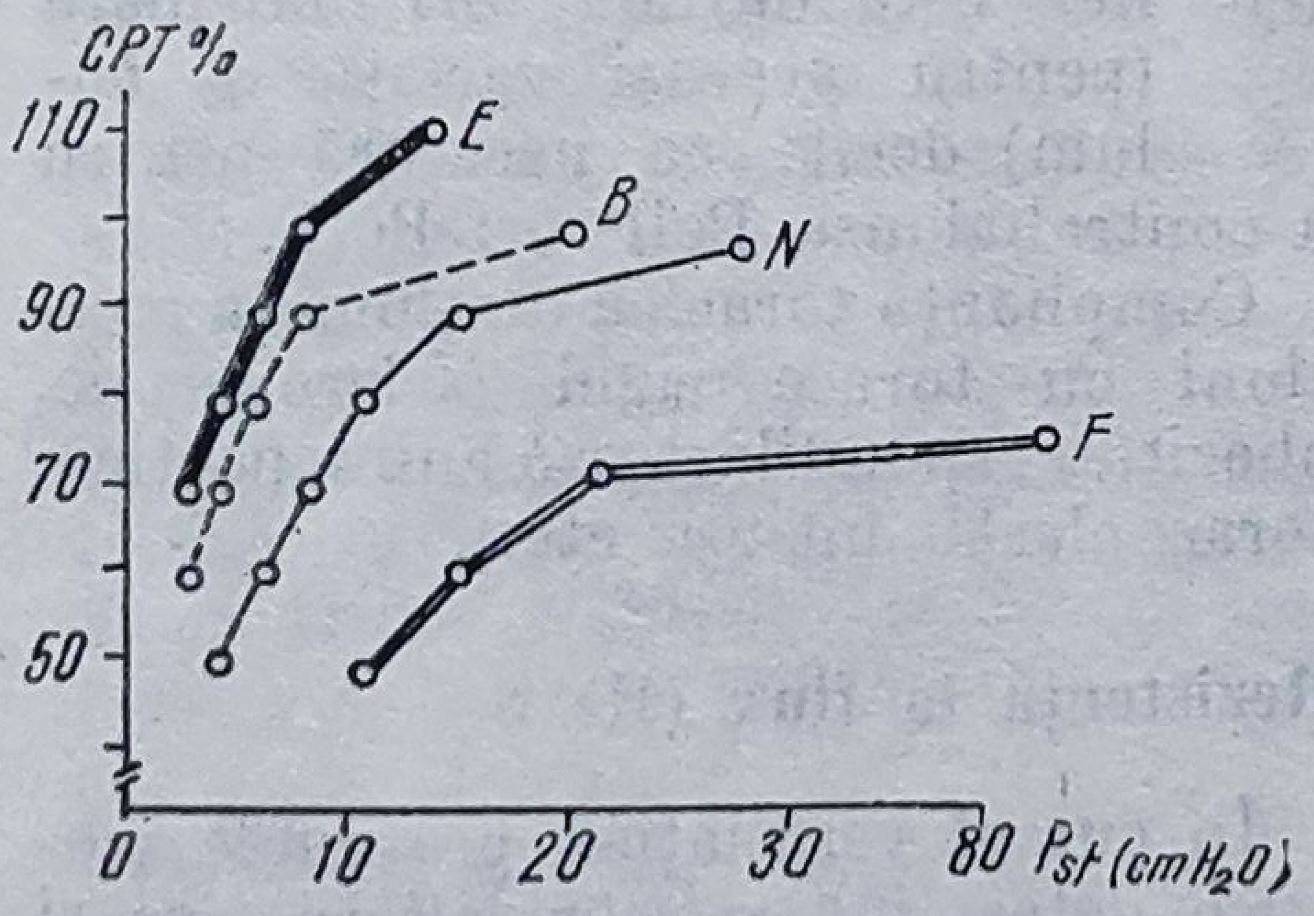


Fig. 12 — Curba volum-presiune statică expiratorie la individul normal (*N*), în emfizemul pulmonar (*E*), în bronșita obstructivă cronică (*B*) și în fibroza pulmonară interstițială difuză (*F*).

Alterările proprietăților elastice ale plămînilor nu se însoțesc în mod obligatoriu de perturbarea schimburilor gazoase în repaus. Scăderea reculului elastic favorizează însă distribuția neuniformă a aerului inspirat în spațiile alveolare, care — la rîndul ei — condiționează alterări în raporturile ventilație-perfuzie, avînd drept consecință scăderea presiunii parțiale a O_2 în sîngele arterial (Pao_2). Tulburările de transfer gazos prin membrana alveolo-capilară întovărășesc frecvent atît diminuarea, cît și creșterea reculului elastic pulmonar. Compensate în repaus, ele pot deveni manifeste în cursul efortului muscular și constituie mecanismul principal al insuficienței respiratorii de efort la mulți bolnavi cu emfizem pulmonar ori cu fibroză pulmonară interstițială difuză.

Relația volum-presiune de relaxare

În cursul ventilației, nu sînt puse sub tensiune numai țesuturile elastice pulmonare, ci și cele din peretele toracic. Presiunile opozante elastice sînt învinse de presiunea musculară, egală cu ele ca mărime, dar contrară ca sens. De exemplu, apneea cu glota deschisă în poziție inspiratorie maximă necesită contracția susținută a mușchilor inspiratori care să contrabalanseze reculul elastic al plămînilor. Apneea în poziție expiratorie maximă necesită contracția mușchilor expiratori pentru a împiedica relaxarea ligamentelor costo-vertebrale și revenirea cartilajelor sterno-costale la poziția de repaus, ceea ce ar produce dilatarea cuștii toracice. Mărimea presiunii de retracție elastică a întregului sistem toraco-pulmonar poate fi evaluată cu ajutorul curbei volum-presiune de relaxare musculară (46). Această curbă poate fi obținută în cursul unei inspirații ma-

xime fracționate măsurînd presiunea alveolară în perioadele de apnee ce separă fiecare fracțiune de 500 ml de aer inspirat, perioadă în care subiectul își relaxează mușchii inspiratori. Presiunea se măsoară în fosa nazală,

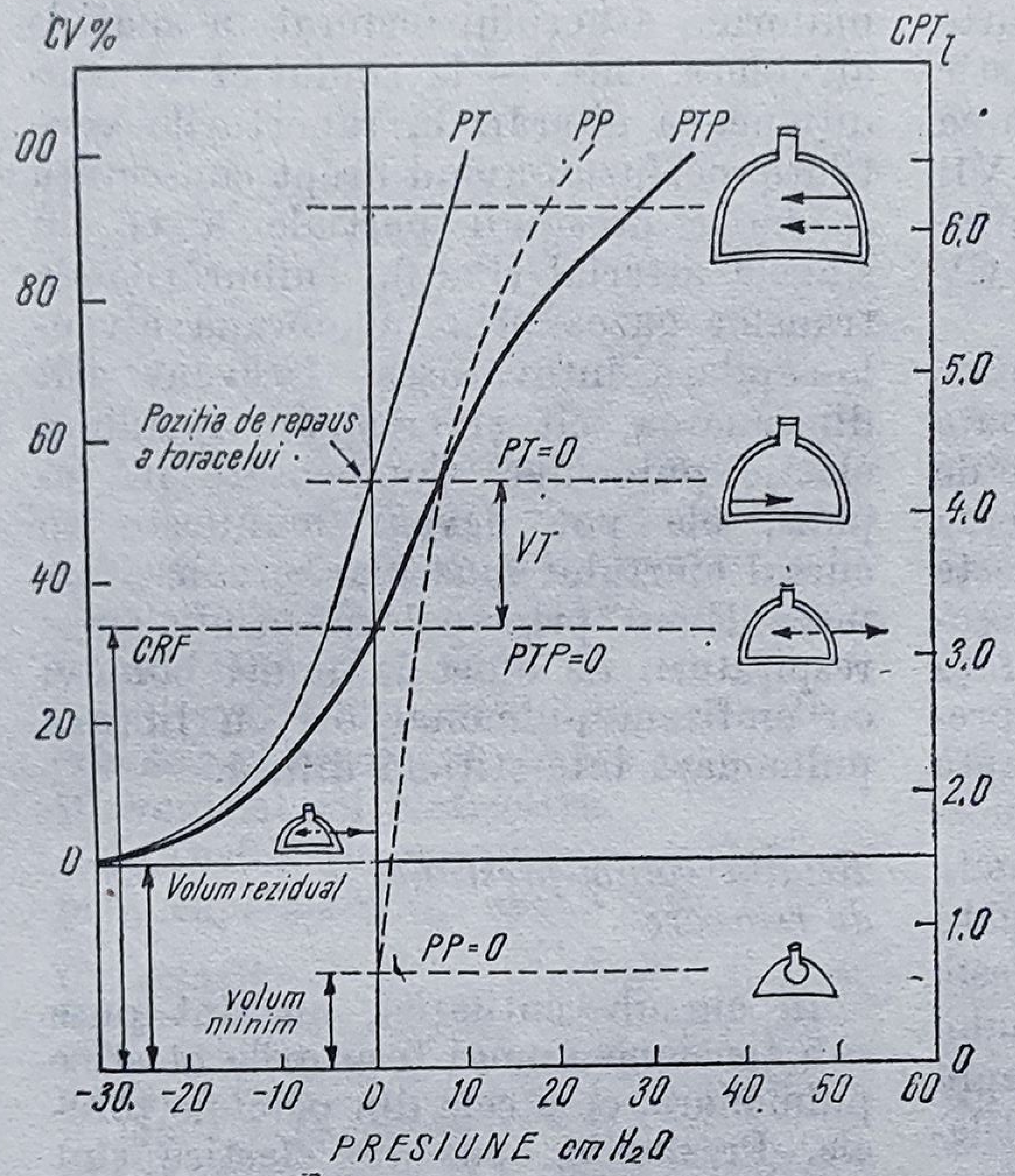


Fig. 13 — Curba volum-presiune de relaxare a sistemului toraco-pulmonar (*PTP*) comparată cu relațiile volum-presiune statică pulmonară (*PP*) și toracică (*PT*) (explicația în text) (modificată după F. Kao: Respiratory physiology, 1972).

pentru că în apnee cu glota deschisă presiunea nazală este egală cu cea alveolară.

Măsurînd presiunea de relaxare la volume progresiv crescînde între 0 și 100% din capacitatea vitală se obține curba volum-presiune de relaxare a sistemului toraco-pulmonar (Fig. 13). La volume pulmonare superioare CRF, presiunea este pozitivă, pentru că presiunea elastică pulmonară și cea toracică acționează în același sens (tind să micșoreze volumul cuștii toracice); la volume inferioare CRF, presiunea de relaxare este negativă, pentru că reculul elastic al toracelui (care tinde să dilate cușca) este mai mare decît reculul pulmonar. În poziție expiratorie de repaus — deci cînd volumul pulmonar este egal cu CRF — presiunea de relaxare este zero, pentru că presiunile elastice pulmonară și toracică, egale și de sens contrar, se anulează.

Pe curba volum-presiune de relaxare se poate determina complianța întregului sistem plămîni-perete toracic. Aceasta măsoară în medie 0,100 $l \cdot cm\ H_2O^{-1}$ la adult. Complianța peretelui toracic poate fi obținută cu ajutorul formulei:

$$\frac{1}{CT} = \frac{1}{CTP} - \frac{1}{CP}$$

în care:

CT = complianța peretelui toracic
CTP = complianța sistemului toraco-pulmonar
CP = complianța pulmonară.

Complianța pulmonară și cea toracică au fiecare valori în medie de 0,200 $l \cdot cm\ H_2O^{-1}$. Presiunea musculară necesară pentru a învinge opozanta elastică a sistemului toraco-pulmonar este de două ori mai mare (pentru aceeași variație de volum) decît cea necesară pentru a contrabalansa PelP ori PelT.

Complianța toracică diminuă în afecțiuni cu torace rigid (sclerodermie, obezitate, spondilartroză ankilopoetică, toracoplastii întinse etc.).

Rezistența la flux (R)

În cursul ventilației, presiunile motrice determină mișcări alternative și ritmice ale plămînilor, solidare cu ale cuștii toracice, care generează un flux de aer prin căile aerifere între alveole și mediul înconjurător. Pentru a pune

în mişcare întregul sistem gaz-plămîni-torace, presiunile motrice trebuie să învingă, pe de o parte, presiunea opozantă elastică (sau statică) a sistemului, pe de alta, presiunile opozante dinamice provocate de forţele de frecare care iau naştere în sistem (presiuni viscoase) şi de inerţia sistemului (presiune inerţială). Presiunea inerţială este neglijabilă în condiţiile ventilaţiei obişnuite (Rin = 0,01 cm H_2O/l/s^2), aşa că presiunile motrice care produc fluxul de aer prin conducte trebuie să învingă rezistenţa opusă de căile aerifere la curgerea gazului şi rezistenţa la deformare a ţesuturilor neelastice din plămîni şi din peretele toracic. Acestea două alcătuiesc rezistenţa la flux a sistemului toraco-pulmonar, sau, pe scurt, rezistenţa la flux determinată de forţele de frecare (16).

Rezistenţa la flux (R) se calculează raportînd presiunea motrice (eficace) la fluxul de aer pe care îl produce:

$$R = Pres/\dot{V}$$

(Această exprimare este analoagă legii lui Ohm, cu ajutorul căreia se determină rezistenţa în circuitele electrice:

$$R = FEM/curent,$$

în care *FEM* = forţa electromotrice).

În funcţie de presiunea motrice măsurată, rezultatul raportului reprezintă fie rezistenţa la flux a căilor aerifere (Raw), fie rezistenţa pulmonară la flux (RP), care însumează Raw şi rezistenţa opusă la deformare de ţesuturile pulmonare neelastice (RPtis), fie rezistenţa la flux a întregului sistem toraco-pulmonar (Rtot), care cuprinde Raw, RPtis şi RWtis (rezistenţa ţesuturilor neelastice toracice).

Rezistenţa la flux în căile aerifere (Raw).

Pentru a determina Raw, Pres este măsurată ca diferenţa dintre presiunea bucală şi presiunea alveolară (Pbucc-Palv), această diferenţă generînd curgerea aerului prin conductele aerifere.

Frecarea dintre moleculele de gaz din masa de aer circulant şi frecarea dintre stratul periferic al fluxului de aer şi pereţii conductelor pe care le străbate fac ca — în timp ce fluxul de aer parcurge conductele — o parte din energia mecanică furnizată de contracţia muşchilor ventilatori să se piardă sub formă de căldură degajată, în loc să fie utilizată pentru a mişca aerul. Pierderea de energie mecanică se măsoară ca scădere sau pierdere de presiune între cele două capete — alveolar şi bucal — ale conductelor parcurse. Mărimea ei reflectă mărimea rezistenţelor care se opun la curgerea aerului prin căile aerifere.

Cînd individul respiră în atmosferă, presiunea bucală este egală cu presiunea barometrică (PB), deci, este egală cu zero, pentru că PB este luată ca referinţă. Ca urmare, relaţia de mai sus devine:

$$Raw = Palv/\dot{V}.$$

În condiţii ventilatorii de repaus, Raw constituie 80% din rezistenţa opusă la flux de întregul sistem toraco-pulmonar şi variază la subiectul sănătos pentru o anumită valoare a fluxului în funcţie de:

— mărimea corpului: este mai mică la indivizii înalţi, cu volum pulmonar mare şi, invers, este mai mare la adulţii cu volum pulmonar mic şi la copii, la care şi calibrul căilor aerifere este mai mic;

— volumul pulmonar la care este măsurată: Raw este mai mică la CPT decît la CRF, pentru că reculul elastic este mai mare; deoarece fibrele elastice exercită o tracţiune mai puternică asupra pereţilor conductelor, calibrul acestora se măreşte şi scade Raw;

— geometria căilor aerifere (lungime, rază, unghi de bifurcaţie a conductelor fiice);

— faza inspiratorie ori expiratorie a ciclului ventilator (calibrul conductelor crește în inspirație și, ca urmare, diminuă Raw și scade în expirație, determinînd creșterea Raw);

— mărimea fluxului: cînd fluxul este mare, turbulența curentului de aer este mai marcată și rezistența crește;

— regimul de curgere a aerului prin conducte reprezintă factorul care exercită cele mai puternice influențe asupra Raw.

viscozitatea aerului circulant și cu suprafața de frecare a cilindrului de fluid, în timp ce straturile centrale sînt accelerate. Viteza de deplasare a straturilor crește, atingînd un maximum în stratul de molecule dispus în centrul tubului, astfel că aerul progresează în tub cu un front parabolic (fig. 14). Într-un astfel de regim de curgere (regim laminar parabolic complet), presiunea (P) necesară pentru a asigura un debit dat ($\dot{V}$) este direct proporțională cu viscozitatea fluidului

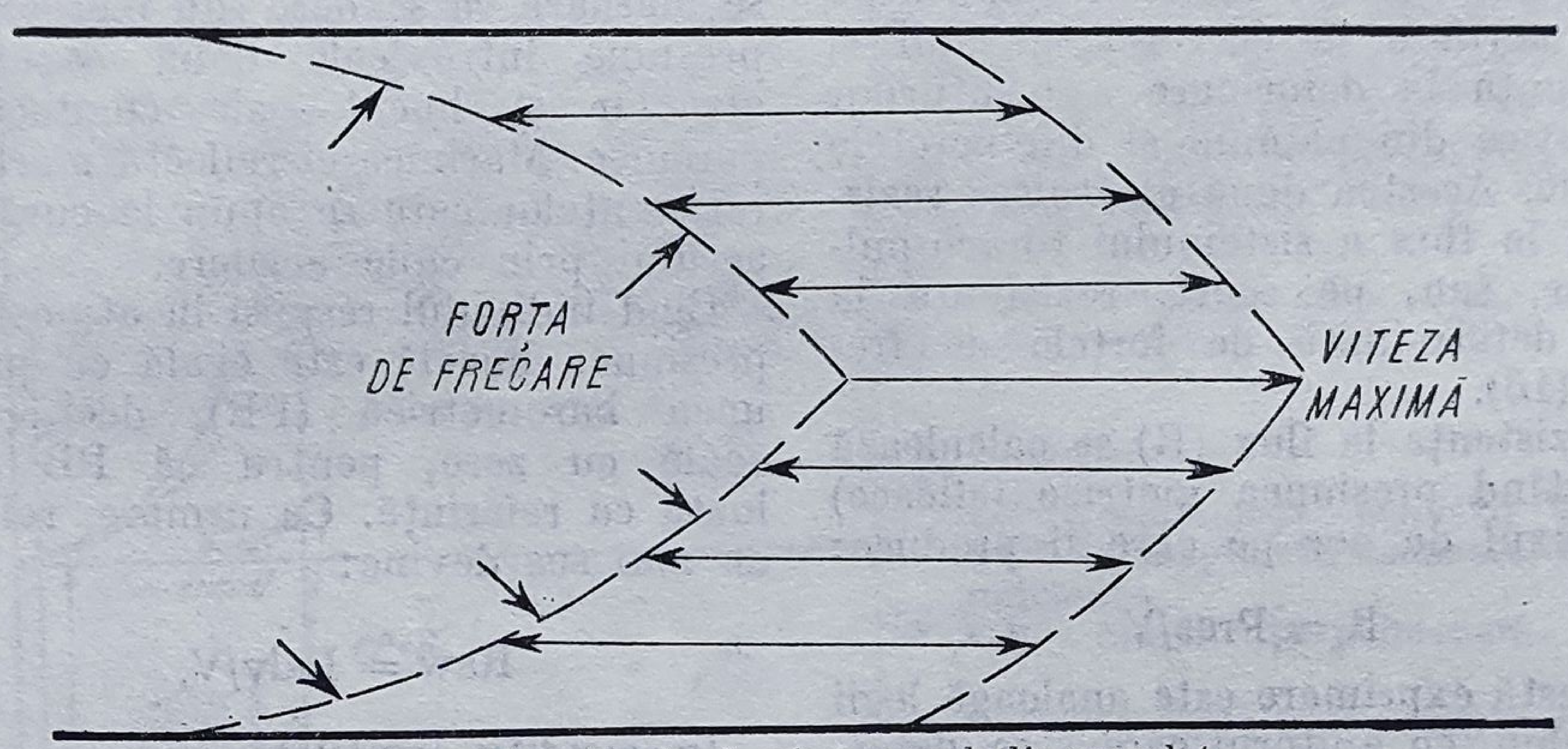


Fig. 14 — Regim laminar parabolic complet.

În mod clasic sînt descrise două tipuri de regimuri de curgere: laminar și turbulent. Cunoașterea lor ușurează înțelegerea mișcării aerului prin căile aerifere, dar această mișcare nu se identifică de fapt cu nici unul dintre cele două regimuri, fiind în realitate mult mai complexă.

Regimul de curgere laminară. Fluidul — în speță aerul — care se deplasează în interiorul și de-a lungul unui tub cilindric, drept, lung, rigid, cu diametru constant și pereți interiori netezi, se dispune în straturi cilindrice concentrice, care se mișcă paralel cu pereții tubului cu o viteză crescîndă de la periferie către centru. Stratul periferic este frenat de-a lungul pereților conductului de forțele de frecare, a căror mărime este proporțională cu

(η) și cu lungimea tubului (l) și invers proporțională cu puterea a patra a razei tubului (legea Hagen-Poiseuille) (fig. 15):

$$P = 8\ \dot{V} \cdot \eta \cdot l/\pi \cdot r^4.$$

Rezistența opusă la curgerea aerului în regimul laminar este dată de relația:

$$R = 8\ \eta \cdot l/\pi \cdot r^4$$

din care reiese că rezistența este direct proporțională cu coeficientul de viscozitate al aerului și cu lungimea tubului și invers proporțională cu puterea a patra a razei tubului.

Variațiile razei determină modificări disproporționate ale rezistenței la flux, în condiții patologice micșorarea razei tubului reprezentînd principalul factor

de creştere a R. Astfel, dacă raza tubului se reduce la jumătate, celelalte condiţii rămînînd neschimbate, presiunea efectivă trebuie să crească de 16 ori pentru a menţine fluxul de aer la acelaşi nivel; dacă însă lungimea tubului se măreşte de 4 ori, calibrul rămînînd acelaşi, presiunea nu trebuie să crească decît de 4 ori pentru a menţine acelaşi flux. În ventilaţia spontană de repaus, fluxul tinde să fie laminar, dar regimul laminar parabolic complet este improbabil să existe în conductele aerifere, pentru că regimul de curgere se modifică la fiecare diviziune a arborelui bronşic.

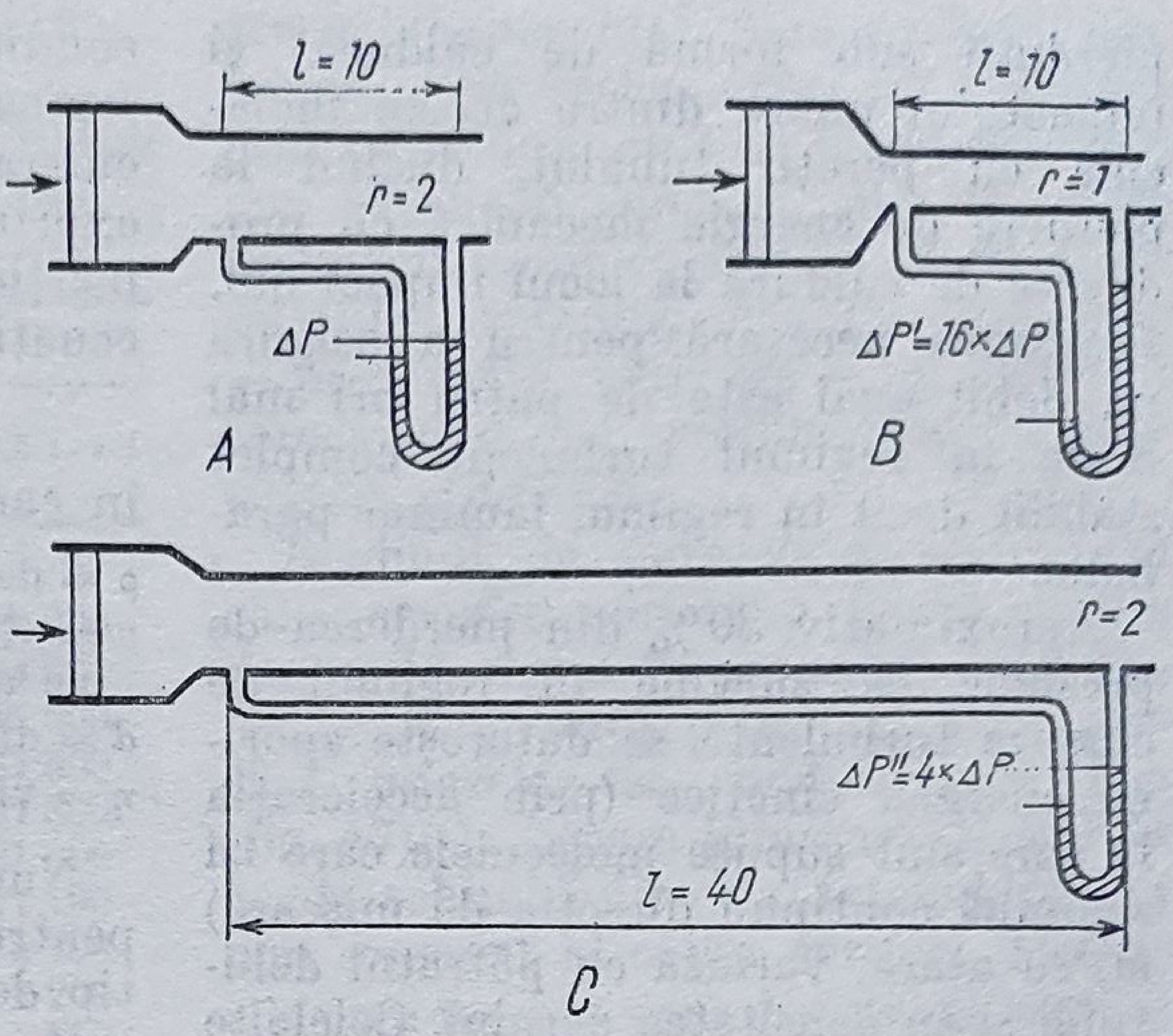


Fig. 15 — Efectul diametrului şi al lungimii tubului asupra curgerii fluidului în regim laminar (legea Hagen-Poiseuille). Se observă că presiunea motrice (ΔP) necesară pentru a produce un debit de aer dat trebuie să crească de 16 ori, cînd raza tubului se reduce la jumătate (*B*) şi de 4 ori, cînd lungimea tubului creşte de 4 ori (*C*), raza rămînînd nemodificată (după Comroe, J. H. Jr, Physiologie de la respiration, Ed. Masson et Cie, Paris, 1967).

Regimul de curgere turbulentă poate să apară cînd viteza de curgere este mare, tubul este larg, iar fluidul este dens şi puţin vîscos, cu alte cuvinte, atunci cînd viscozitatea lui cinematică (raportul dintre coeficientul de viscozitate şi densitate) este mică.

orientate în sens retrograd (fig. 16). Pentru un acelaşi debit, pierderea de energie mecanică este mult mai mare

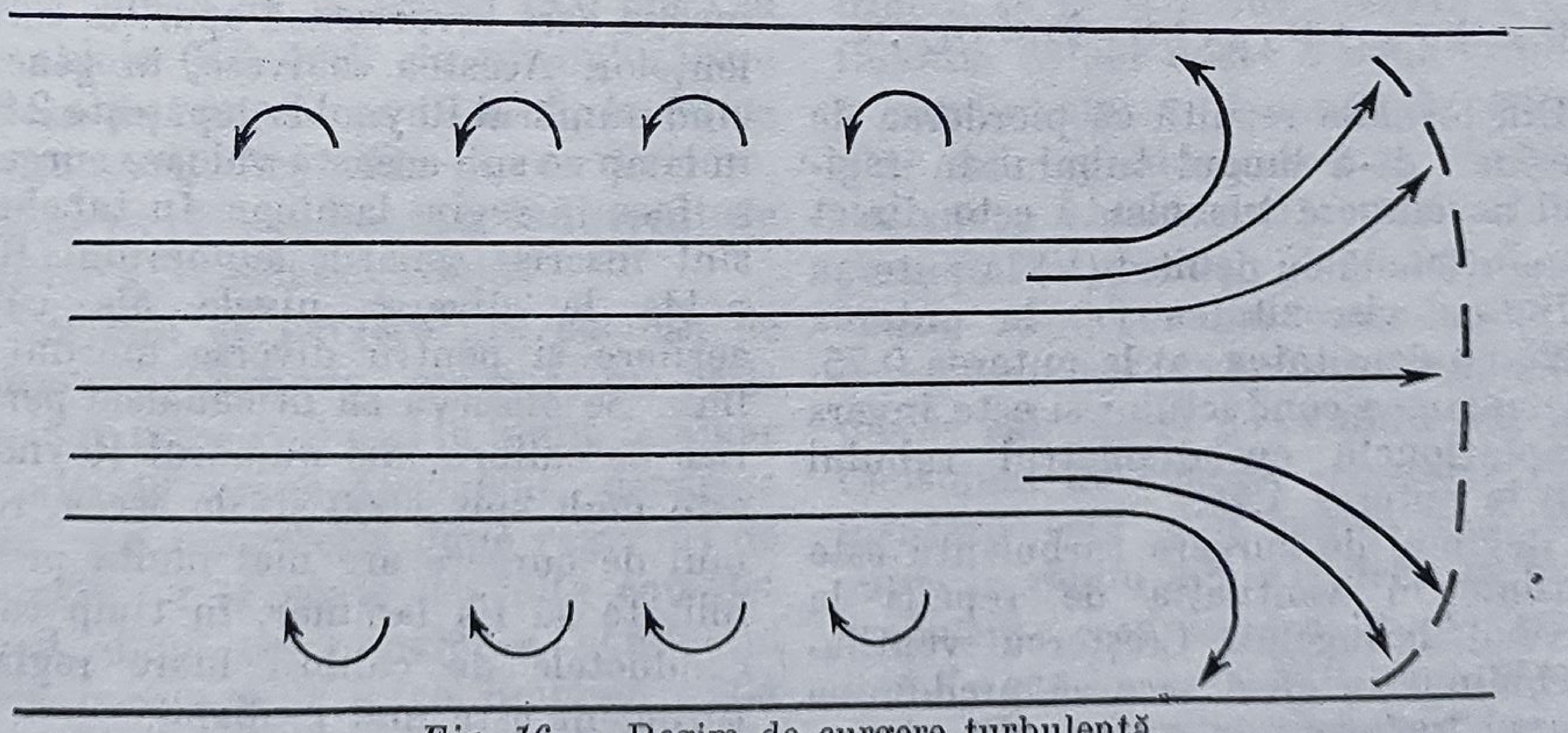


Fig. 16 — Regim de curgere turbulentă.

În regimul turbulent, aerul nu se mai deplasează de-a lungul tubului în straturi paralele, ci formează vîrtejuri mai mult ori mai puţin circulare, decît în regim laminar, datorită acceleraţiei moleculelor ce intră în vîrtejuri, frecării sporite a moleculelor accelerate (mai multă energie mecanică

pierdută sub formă de căldură) și impactului unora dintre aceste molecule cu pereții tubului, ducînd la pierdere de energie mecanică cu producere de căldură la locul impactului. Presiunea necesară pentru a asigura un debit egal este de patru ori mai mare în regimul turbulent complet stabilit decît în regimul laminar parabolic.

Aproximativ 30% din pierderea de presiune ce survine în regimul de curgere turbulentă se datorește sporirii energiei cinetice (prin accelerația la care sînt supuse moleculele care își schimbă continuu direcția de mișcare) și, ca atare, variază cu pătratul debitului și cu densitatea aerului. Celelalte 70% sînt determinate de fenomenele de frecare, această cotă din pierderea de presiune depinzînd de viscozitatea fluidului.

Spre deosebire de regimul laminar, relația dintre presiunea motrice și debitul de aer produs nu poate fi transpusă într-o ecuație. Relația stabilită experimental de Darcy-Blasius pare să fie cea mai apropiată de realitate:

$$P = k \cdot \eta^{0,25} \cdot \rho^{0,75} \cdot \dot{V}^{1,75}\, l/D^{4,75}$$

Din formulă rezultă că pierderea de presiune de-a lungul tubului în regimul de curgere turbulentă este direct proporțională cu debitul ($\dot{V}$) la puterea 1,75, cu viscozitatea (η) la puterea 0,25, cu densitatea (ρ) la puterea 0,75, cu lungimea conductului și este invers proporțională cu diametrul tubului (D) la puterea 4,75.

Regimul de curgere turbulentă este întîlnit în ventilația de repaus la nivelul laringelui. Creșterea ventilației/minut în efort face să predomine fluxul turbulent în trahee și în bronhiile mari.

Numărul Reynolds. O modalitate de a prevedea care dintre cele două regimuri de curgere are probabilitatea cea mai mare de a se stabili în anumite condiții date (de exemplu, în anumite segmente ale căilor aerifere) este calcularea numărului Reynolds (Re), care exprimă raportul dintre forțele de inerție și cele de viscozitate prin ecuația:

$$Re = \rho v d/\eta$$

în care:

ρ = densitatea,
v = viteza liniară de curgere a moleculelor de aer,
d = diametrul tubului
η = viscozitatea.

Numărul Reynolds poate fi calculat pentru orice fel de curgere și în orice tip de conduct, dacă se cunoaște diametrul tubului, viteza de curgere și proprietățile fizice ale fluidului. El permite să se compare condiții de curgere care la prima vedere nu au nici o asemănare între ele și prin aceasta ajută la înțelegerea curgerii aerului în bronhii, sugerînd analogii cu regimurile cunoscute. În general, un număr Reynolds mic denotă caracterul viscos al fluxului (predomină forțele de frecare), în timp ce un număr mare semnalează predominanța forțelor de inerție care favorizează apariția turbulențelor. Acestea se ivesc, în general, cînd numărul Reynolds depășește 2 000, în timp ce sub această valoare curgerea se face în regim laminar. În tabelul V sînt înscrise valorile numărului Reynolds la diverse nivele ale căilor aerifere și pentru diverse mărimi de flux. Se observă că în canalele periferice de calibru mic numărul Reynolds este mult sub 2 000 și, de aceea, regimul de curgere are mai multă probabilitate să fie laminar, în timp ce în conductele de calibru mare regimul turbulent este mai probabil.

Cînd viteza de curgere a aerului este mare, numărul Reynolds crește și fluxul devine turbulent, cum se întîmplă în trahee și în bronhiile mari cînd crește ventilația/minut. În conductele

TABELUL V

NUMĂRUL REYNOLDS LA DIVERSE NIVELE ALE CONDUCTELOR AERIFERE PENTRU DIFERITE MĂRIMI DE FLUX

(DUPĂ MEAD, 1961)

	Diametru (mm)	$\dot{V}$		
		0,83 $l \cdot s^{-1}$	3,83 $l \cdot s^{-1}$	10,0 $l \cdot s^{-1}$
Canal nazal	5	400	4 000	12 000
Faringe	12	800	8 000	24 000
Glotă	8	1 600	16 000	48 000
Trahee	21	1 250	12 500	37 500
Bronhii	17	910	9 100	27 300
	9	700	7 000	21 000
	6	570	5 700	17 100
	4	190	1 900	5 700
	2,5	74	740	2 200
	1	35	350	1 050
Bronhiole	0,4	2	20	60

aerifere periferice însă viteza aerului este de regulă mică. Cum volumul total de aer care trece la un moment dat prin căile aerifere este același la toate nivelele arborelui bronșic, viteza de curgere este invers proporțională cu suprafața de secțiune totală a conductelor de același calibru; aceasta din urmă crește de la trahee (3,0 cm^2) la bronhiole (9,8 cm^2), la nivelul cărora viteza de curgere va fi mică, la fel ca și numărul Reynolds și, ca urmare, fluxul va rămîne laminar indiferent de mărimea ventilației/minut.

Regimul de curgere „în condiții de intrare“. Curgerea aerului în căile aerifere nu se face nici în regim laminar și nici în regim turbulent, deoarece nici unul dintre cele două regimuri de curgere nu se poate dezvolta complet decît după ce a parcurs conductul prin care circulă pe o lungime egală cu de 10—50 de ori diametrul lui pentru curentul laminar și cu de jumătate din aceste valori pentru cel turbulent. Cu excepția traheei, nici unul dintre segmentele arborelui bronșic nu are o lungime mai mare de două diametre și de aceea, aerul nu va curge prin căile aerifere nici în regim laminar parabolic complet, nici în regim turbulent complet stabilit și de aceea relațiile Poiseuille ori Darcy-Blasius — prezentate mai sus — nu definesc corect condițiile aerodinamice ale ventilației pulmonare.

Regimul de curgere a aerului în căile aerifere adoptă o formă aparte denumită regim în „condiții de intrare“, caracterizată prin faptul că profilul vitezelor se modifică într-una (fig. 17): la fiecare bifurcare, fluxul de aer își schimbă direcția; intrînd într-un nou segment al căilor aerifere, straturile care înainte erau dispuse în centrul fluxului și se deplasau cu viteza cea mai mare ajung în apropierea pereților și sînt frenate de forțele de frecare ce iau naștere aici, în timp ce alte straturi, inițial periferice, ajung în centrul tubului și sînt accelerate. Pe măsură ce fluxul de aer progresează de-a lungul noului segment, vitezele de deplasare ale diferitelor straturi tind să se stabilizeze dar, înainte ca stabilizarea să se fi putut realiza, în calea fluxului de aer apare o nouă bifurcare a conductului și fenomenele menționate se reproduc. Aceste modificări continue, caracteristice regimului de curgere în „condiții de intrare“, sînt cauza unui consum considerabil de energie mecanică suplimentară, care se pierde sub formă de căldură degajată. Consumul de energie mecanică suplimentară este mai mare cînd aerul curge în regim laminar decît în regim turbulent, ceea ce are drept urmare faptul că în „condiții de intrare“ pierderile de presiune survenite în cele două regimuri de curgere tind să devină egale.

Din cele menționate anterior rezultă că în ventilația spontană de repaus, cu

debit mai mic de 0,5 $l \cdot s^{-1}$, aerul curge prin conductele aerifere în regim laminar în „condiţii de intrare", deci în regim laminar incomplet, numărul Reynolds fiind sub 2 000 în mai toate segmentele căilor aerifere (tabelul V), excepţie făcînd glota, la nivelul căreia pot apărea turbulenţe; în hiperventilaţie, numărul Reynolds depăşeşte 2 000 în căile aerifere superioare, în trahee şi în bronhiile mari, unde aerul indiferent dacă regimul în „condiţie de intrare" are o tendinţă laminară ori turbulentă. Recent, Pedley a propus următoarea ecuaţie, care are avan-

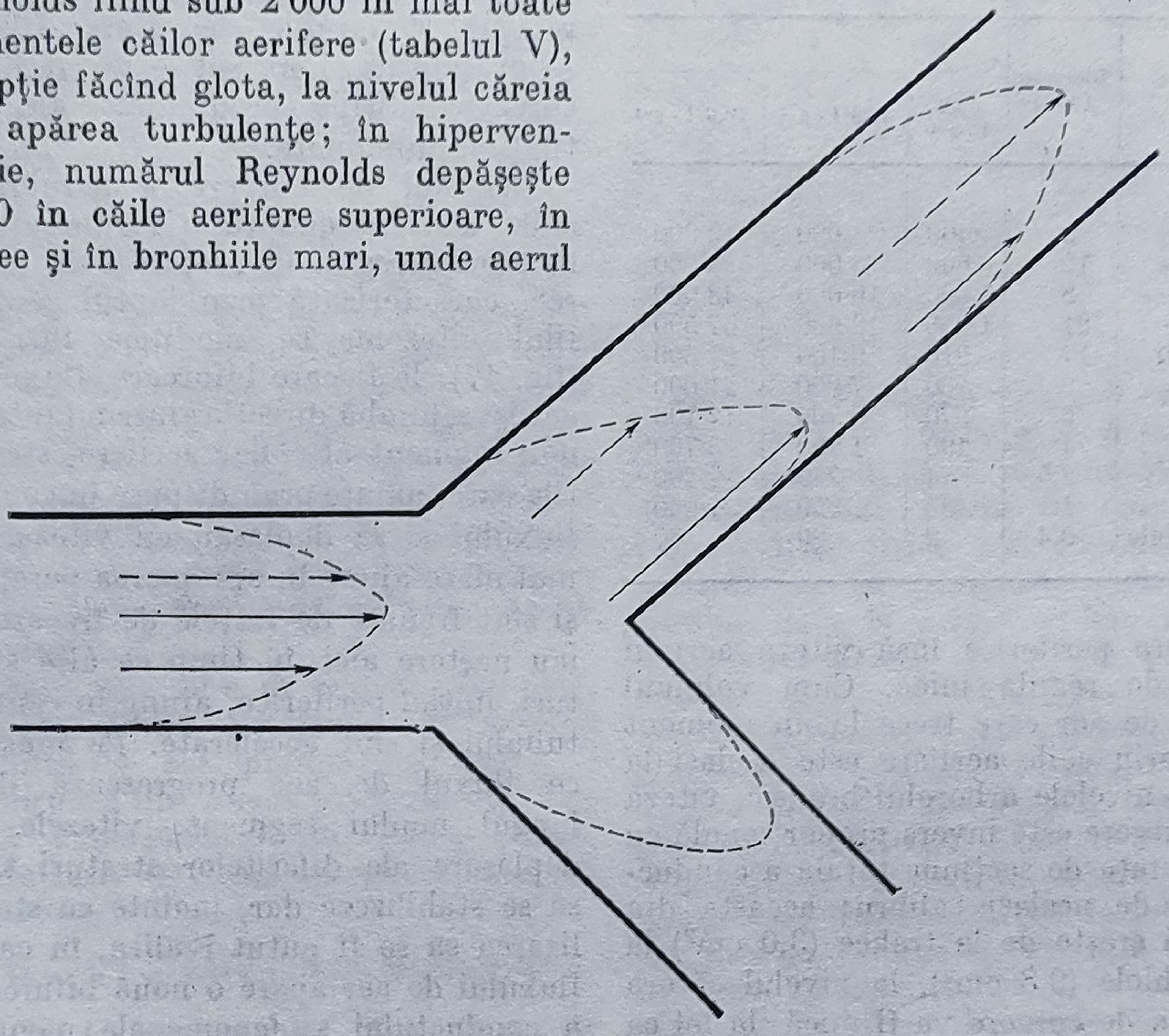


Fig. 17 — Regim de curgere în „condiţii de intrare"

curge în regim turbulent în „condiţii de intrare" sau turbulent incomplet. Deoarece rezistenţa opusă la curgerea aerului în regim laminar în „condiţii de intrare" nu mai depinde numai de viscozitatea gazului (ca în regimul laminar parabolic complet), ci şi de densitatea lui, pierderea de presiune şi rezistenţa ating valori mult mai ridicate decît cele deduse din relaţia Poiseuille, valori care se apropie de cele întîlnite în regimul turbulent incomplet. Ca urmare, presiunea necesară pentru a produce un debit dat poate fi calculată cu aceeaşi ecuaţie, tajul că furnizează valori superpozabile celor obţinute experimental la mărimi diferite ale debitului de aer în conductele aerifere:

$$P = k(\eta \cdot \rho)^{1/2} \cdot \dot{V}^{3/2}$$

Rezistenţa opusă la curgerea aerului prin căile aerifere în cursul ventilaţiei spontane (în aer atmosferic) este dată:

— 75% de condiţiile de intrare (la rîndul lor datorite scurtimii diferitelor segmente),

— 10—15% de ramificaţiile conductelor cu schimbarea direcţiei,

— 10% de variațiile suprafeței de secțiune (variațiile de calibru) ale diferitelor segmente ce se succed și care antrenează accelerări și decelerări, cu pierderea consecutivă de presiune.

Un alt factor care alterează curgerea fluidelor prin conducte cu variații de calibru și schimbări de direcție și anume rugozitatea pereților nu joacă decît un rol minor în geneza rezistenței la flux a căilor aerifere; la fel și faptul că tuburile aerifere sînt căptușite pe dinăuntru cu o fină peliculă lichidiană (cînd însă pelicula devine mai groasă, cum se întîmplă în bronșita cronică, în care grosimea peliculei crește de 100—400 ori, apare o pierdere suplimentară de presiune care crește cu debitul).

În funcție de natura lor fizică, rezistențele ce se opun la curgerea aerului prin căile aerifere sînt împărțite în viscoase sau fricționale (viscanța) și inerțiale sau de accelerație (inertanța).

Rezistențele viscoase (Rvi) — cele mai importante — variază direct proporțional cu viscozitatea (η) și cu debitul ($\dot{V}$) la o putere mai mică de 1 și variabilă cu regimul de curgere:

$$Rvi = f(\eta \cdot \dot{V}^{0,x}).$$

Rezistențele viscoase sînt determinate de frecările ce intervin între moleculele de aer și între acestea și pereții căilor aerifere; ele constituie aproape totalitatea rezistenței la flux în condițiile ventilației spontane de repaus și 90% din rezistența la flux în hiperventilație (30).

Rezistențele inerțiale (Rin) sînt provocate de schimbarea direcției ori a mărimii fluxului și sînt condiționate de creșterea suprafeței de secțiune totală a căilor aerifere de la bronhiile lobare la bronhiolele terminale, de variațiile de calibru de la o generație de conducte la alta, de curburile, de ramificațiile lor și de caracterul fazic al ventilației (inspir-expir) toate acestea generînd accelerarea moleculelor de aer. Rezistențele inerțiale variază direct proporțional cu debitul și cu densitatea:

$$Rin = f(\rho \cdot \dot{V}).$$

Rezistențele inerțiale nu determină pierderi apreciabile de energie mecanică decît la debite mari și nici atunci participarea lor la valoarea rezistenței totale la flux nu depășește 10%, cînd subiectul respiră aer sau amestecuri gazoase cu densitate egală cu a aerului; în schimb, respirația în condiții de presiune atmosferică crescută sau în amestecuri gazoase mai dense decît aerul se însoțește de o mărire accentuată a rezistențelor inerțiale (41).

Distribuția rezistențelor la flux de-a lungul căilor respiratorii. Rezistența la fluxul de aer variază între orificiul bucal și alveole în funcție de suprafața de secțiune a diferitelor generații de conducte (tabelul VI).

a) S-a calculat că rezistența nazală ar reprezenta 50% din rezistența totală opusă fluxului de aer, cînd subiectul respiră pe nas.

b) Gura și glota opun o rezistență de 40% din rezistența totală, cînd se respiră pe gură.

c) Căile aerifere începînd cu bronhiile primitive și terminînd cu bronhiolele terminale sînt responsabile de 50—60% din rezistența totală.

Macklem și colab. (29), efectuînd determinări de rezistență cu cateter retrograd, au obținut date de primă importanță pentru cunoașterea distribuției rezistenței la flux în conductele aerifere la subiectul normal și la bolnavul cu sindrom obstructiv.

Lucrînd pe plămîni intacți, obținuți la necropsie și umflați cu aer la volumul capacității reziduale funcționale, ei au măsurat presiunea într-un conduct aerifer cu diametrul de aproximativ 2 mm introducînd un cateter nu prin trahee (cum se proceda anterior), ci transversal prin peretele bron-

TABELUL VI

RAMIFICAȚIA ARBORELUI BRONȘIC
(DUPĂ WEIBEL, E. R. – MORPHOMETRY OF THE HUMAN LUNG 1963)

Generația	D (cm)	Suprafața de secțiune (cm^2)	Număr	Suprafața totală de secțiune (cm^2)
0 Trahee	2,0	3,0	1	3,0
1 Bronhie primitivă	1,3	1,35	2	2,7
2 Bronhie lobară	0,9	0,70	4	2,8
3 Bronhie segmentară	0,7	0,38	8	3,0
4 Bronhie subsegmentară	0,5	0,20	16	3,2
12 Bronhiolă	0,05	0,0021	4 096	8,6
13 Bronhiolă	0,04	0,0012	8 192	9,8
16 B. terminală	0,018	0,00024	65 536	16,0
17 B. respiratorie I	0,015	0,00015	131 072	20,0
18 B. respiratorie II	0,012	0,00011	262 144	30,0
19 B. respiratorie III	0,011	0,00010	524 288	50,0
20 Duct alveolar 1	0,010	0,00008	1 048 576	80,0
21 Duct alveolar 2	0,010	0,00008	2 097 152	160,0
22 Duct alveolar 3	0,010	0,00008	4 194 304	—
23 Saci alveolari	0,005	0,00002	8 388 608	—

șic, după ce s-a străbătut pleura și parenchimul pulmonar, pentru a nu obstrua conductul în care se făceau măsurătorile. Odată cateterul adus în poziția corectă, s-au măsurat diferența de presiune dintre trahee și cateterul situat în bronhie (Ptr-Pbr) și diferența de presiune dintre cateter și alveole (Pbr-Palv)[1]. Aplicînd formula generală a rezistenței

$$R = \frac{\Delta P}{\dot{V}}$$

în care ΔP este diferența de presiune dintre cele două capete ale porțiunii din căile aerifere aflate în studiu (presiunea motrice), iar $\dot{V}$ debitul aerului măsurat la orificiul traheal, s-a calculat rezistența opusă la flux în cele două porțiuni ale arborelui traheobronșic. Rezistența globală opusă de acesta a putut fi astfel împărțită în rezistență centrală (Rc), adică a conductelor aerifere situate central (către trahee) față de cateter, avînd diametrul mai mare de 2 mm și rezistență periferică (Rp) a căilor aerifere cu diametrul mai mic de 2 mm.

Rezultatele obținute pe plămîni normali au arătat că porțiunea centrală a căilor aerifere inferioare (de la trahee pînă la bronhiile cu diametrul de 2 mm) este răspunzătoare de 70% din rezistența căilor aerifere subglotice, ceea ce revine la aproximativ 40% din rezistența totală a căilor aerifere măsurată la gură (Raw), în timp ce porțiunea periferică (bronhiole cu diametrul sub 2 mm) nu generează decît 30% din rezistența căilor aerifere inferioare (subglotice). Dacă se consideră numai bronhiolele cu un diametru mai mic de 1,5 mm (conductele care sînt lezate în bronhopneumopatia obstructivă cronică), rezistența lor nu reprezintă decît 20% din cea a căilor aerifere inferioare și numai 10% din rezistența totală a căilor aerifere măsurată la gură. Rezultatele obținute de Macklem și colab. au contribuit într-o bună măsură la eșafodarea conceptului de boală a căilor aerifere mici și la elaborarea

[1] Presiunea în alveole a fost obținută scăzînd presiunea de retracție elastică (reculul elastic) din presiunea transpulmonară.

metodei de diagnostic precoce al ei. Cum în clinică nu se poate determina decît rezistența totală a căilor aerifere (Raw) și cum rezistența bronhiolelor cu diametrul sub 2 mm nu reprezintă decît o componentă foarte mică a Raw, rezultă că afecțiunea porțiunii periferice a căilor aerifere nu va determina abateri semnificative de la normal ale Raw decît în stadiile avansate ale bolii; măsurarea Raw nu aduce deci informații utile pentru diagnosticul bolii căilor aerifere mici în stadiul precoce.

Dublarea Rp nu mărește Raw decît cu 10%, dacă Rc nu este alterată; dimpotrivă, dublarea Rc va provoca mărirea Raw cu 90% (Rp rămînînd nemodificată). Pentru a putea modifica semnificativ valoarea Raw (și astfel obstrucția periferică să devină diagnosticabilă în clinică), creșterea Rp trebuie să depășească de 10 ori valoarea normală, ceea ce nu se produce decît în stadiile foarte avansate ale bolii, cînd procesele stenozante afectează pînă la 80% din bronhiole. Aceste constatări subliniază necesitatea de a se recurge la teste mai sensibile decît Raw, dacă se urmărește diagnosticul bolii căilor aerifere mici în faza precoce.

Sintetizînd, se poate considera că la omul normal rezistența totală a căilor aerifere se compune din trei rezistențe montate în serie; două dintre ele importante: rezistența căilor aerifere superioare (valoare medie 0,75 cm $H_2O. l^{-1} \cdot s^{-1}$) și rezistența căilor aerifere inferioare centrale (0,75 cm $H_2O \cdot l^{-1} \cdot s^{-1}$) și una foarte mică, rezistența căilor aerifere inferioare periferice (0,15 cm $H_2O \cdot l^{-1} \cdot s^{-1}$).

Influența volumului pulmonar asupra rezistenței căilor aerifere (6). Diametrul căilor aerifere variază cu volumul plămînului, crescînd sau scăzînd proporțional cu acesta, variația fiind mai marcată în bronhiile mici decît în cele mari. Cînd volumul pulmonar crește de la CRF (volumul corespunzător poziției de sfîrșit de expirație spontană de repaus) la CPT (volumul de la sfîrșitul unei inspirații maxime), căile aerifere cu diametrul mai mare de 7 mm și-l sporesc cu 5%, pe cînd cele cu diametrul de 3—1,5 mm și-l măresc cu 28%. Rezistența căilor aerifere fiind invers proporțională cu diametrul, indiferent de regimul de curgere, rezultă că Raw va prezenta de asemenea variații invers proporționale cu volumul pulmonar, crescînd la volume pulmonare mici și scăzînd la volume mari.

Relația inversă dintre rezistența la flux a căilor aerifere și volumul pulmonar a putut fi demonstrată:

1) la copii (Raw mai mare și volum pulmonar mai mic) comparativ cu adulții;

2) la adulți de talie mică față de adulți de talie mare;

3) la același individ, cînd respiră la volume pulmonare diferite (Raw este mai mare cînd subiectul respiră la volum pulmonar mic, apropiat de volumul rezidual, decît atunci cînd respiră la volume apropiate de capacitatea pulmonară totală).

Efectul volumului pulmonar asupra rezistenței căilor aerifere se explică prin tracțiunile exercitate de țesuturile elastice pulmonare asupra bronhiilor și bronhiolelor: creșterea volumului face să crească și tracțiunea exercitată de parenchimul pulmonar asupra pereților conductelor, ale căror diametre se măresc (R scade); invers, micșorarea volumului reduce tracțiunea și, consecutiv, diametrul canalelor se micșorează și R crește.

Relația dintre volumul pulmonar și rezistența la flux a căilor aerifere este hiperbolică și, ca urmare, relația dintre volum și conductanța căilor aerifere (care este reciproca rezistenței, Gaw=1/Raw) va fi liniară (fig. 18).

Dacă se exprimă conductanța în raport de volumul pulmonar la care

este măsurată, valoarea obținută (conductanța specifică) este independentă de mărimea volumului.

(emfizem) ori înlocuirea surfactantului de la nivelul epiteliului bronșiolar cu mucus (procese inflamatorii în căile

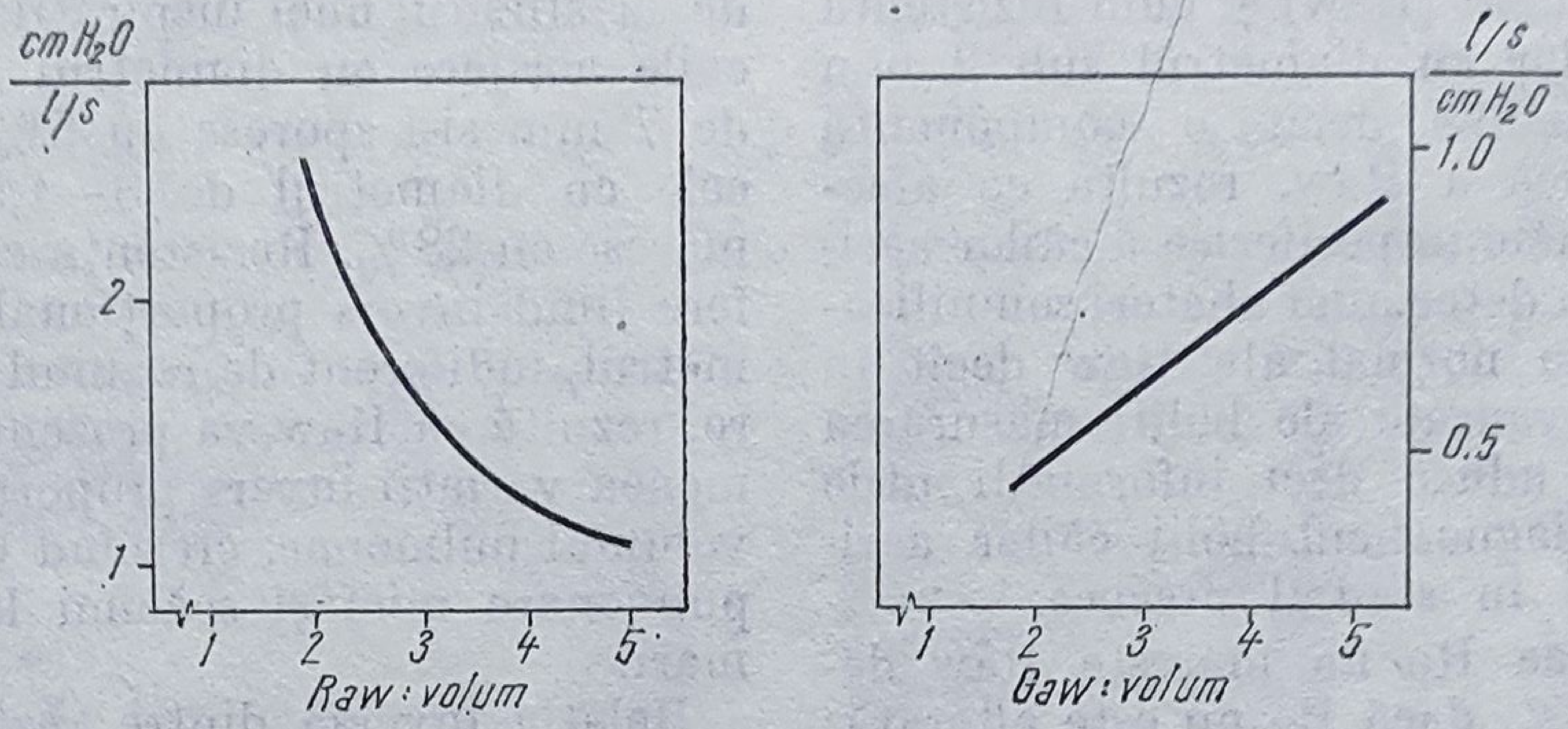


Fig. 18—Relația diatre volumul pulmonar și rezistența căilor aerifere (Raw: volum) și conductanța căilor aerifere (Gaw: volum).

aerifere mici) favorizează închiderea canalelor la volume pulmonare mai mari decît CRF.

Volumul de închidere a căilor aerifere. Bronhiolele fiind lipsite de cartilaj colabează, cînd presiunea transmurală (diferența dintre presiunile intra- și peribronșice) coboară sub valoarea critică (între 0 și — 2 cm H_2O). Închiderea căilor aerifere începe în zonele pulmonare declive, unde presiunea transmurală este mai mică (pentru că și presiunea peribronșică — respectiv presiunea pleurală — este aproape de zero), sediul ocluziei fiind probabil la nivelul conductelor cu un diametru de aproximativ 0,9 mm. Numărul căilor aerifere mici care se închid crește cînd volumul pulmonar scade (adică se apropie de VR); de asemenea, numărul conductelor aerifere care se închid devine mai mare pe măsură ce reculul elastic pulmonar diminuă cu vîrsta. Volumul pulmonar la care în cursul unei expirații complete încep să se închidă căile aerifere mici este denumit volum de închidere a căilor aerifere *(closing volume)*. La adultul normal tînăr volumul de închidere este aproape de VR, iar la 60 de ani se apropie de CRF.

Volumul de închidere este un indice utilizat în diagnosticul precoce al bronhopneumopatiei obstructive cronice. Diminuarea reculului elastic

Valorile normale ale rezistenței la flux

Rezistența la flux se măsoară ca presiunea necesară pentru a determina o variație a volumului pulmonar de un litru pe secundă.

Energia mecanică cheltuită în cursul ventilației poate fi exprimată ca lucru mecanic pe unitatea de timp sau ca putere. Rezistența este puterea folosită pentru a provoca o variație de volum de o unitate. Puterea este produsul dintre forța și distanța pe care acționează forța pe unitatea de timp, sau produsul dintre presiune și variația de volum pe care o generează în unitatea de timp. Ca urmare, rezistența va fi raportul dintre presiune și rata variației de volum. Valorile absolute de rezistență ar trebui exprimate în dyne secundă pe cm^{-5} (1 cm H_2O = = 980 dyne/cm^2). Totuși, fiziologii măsoară presiunea în cm H_2O sau kilopascali (1 kPa $\sim$ 10 cm H_2O) și nu în dyne pe cm^2, iar variația de volum este exprimată în $l \cdot s^{-1}$ în loc de $cm^3 \cdot s^{-1}$. Ca urmare, unitățile fiziologice

de rezistență la flux sînt exprimate în centimetri de apă pe litru de aer ventilat pe secundă (1 cm $H_2O \cdot l^{-1} \cdot s^{-1}$ = = 0,98 dyne $\cdot s^{-1} \cdot cm^{-5}$) sau în kilopascali pe litru de aer ventilat pe secundă (1 cm $H_2O \cdot l^{-1} \cdot s^{-1}$ = 0,098 kPa $\cdot l^{-1} \cdot s^{-1}$).

La adultul normal, în condiții ventilatorii de repaus, deci la volum curent mic, de aproximativ 0,5 l, la debit de aer de 0,5 $l \cdot s^{-1}$ și la volum pulmonar egal cu CRF, rezistența totală la flux și componentele ei au următoarele valori medii (cu limite de variație, unde sînt cunoscute):

Raw:	1,5 cm $H_2O/l.s^{-1}$	(0,5 — 3,0)
RPtis:	0,5 cm $H_2O/l.s^{-1}$	
RP:	2,0 cm $H_2O/l.s^{-1}$	(1,5—3,0)
Rwtis:	3,0 cm $H_2O/l.s^{-1}$	
Rtot:	5,0 cm $H_2O/l.s^{-1}$	

Valorile sînt ceva mai mari la femei și mult mai mari la copii datorită diferențelor dintre dimensiunile căilor aerifere.

Rezistența căilor aerifere la flux este evaluată și prin reciproca ei, *conductanța căilor aerifere la flux* (Gaw), care traduce permeabilitatea conductelor aerifere exprimată în mărimea debitului de aer generat la o presiune eficace de un cm apă:

$$Gaw = 1/Raw$$

și se măsoară deci în $l \cdot s^{-1}/cm\ H_2O$ sau $l \cdot s^{-1}/kPa$. Cum conductanța variază liniar cu volumul pulmonar, exprimarea ei în raport de volumul de aer existent în plămîni în momentul determinării (de obicei, CRF) traduce efectul proceselor viscoase intralumenale asupra curgerii aerului, independent de efectele tracțiunii exercitate radiar de țesuturile pulmonare asupra pereților și, implicit, asupra calibrului căilor aerifere (tracțiunea variază direct cu volumul pulmonar). Acest mod de exprimare poartă numele de *conductanță specifică* (Gaw/VGIT) și exprimă așa dar debitul de aer (litri pe secundă) determinat de o presiune efectivă de un cm apă, la un volum pulmonar de un litru:

$$Gaw/VGIT = l.s^{-1}/cm\ H_2O/l\ VGIT$$

sau $\quad l.s^{-1}/kPa/l\ VGIT$,

unde VGIT = volumul gazos intratoracic în momentul măsurării Gaw (în ventilația de repaus este egal cu CRF). Valoarea normală a Gaw/VGIT variază între 0,130 și 0,350 $l.s^{-1}/cm\ H_2O.\ l\ VGIT^{-1}$. Conductanța specifică semnalează mai corect decît Raw și Gaw alterarea mecanică a căilor aerifere (20).

Modificările rezistenței la flux în condiții fiziologice.

Rezistența la flux în căile aerifere (componenta rezistenței totale cea mai bine studiată, pentru că este relativ ușor de determinat prin metoda pletismografică) prezintă variații în diverse condiții fiziologice. Astfel s-au găsit variații la același subiect în limite destul de largi. Într-un studiu efectuat pe 30 adulți sănătoși (54), coeficientul de variație a valorilor rezistenței pulmonare la flux (RP) a fost în medie de 25%. Factorii care influențează rezistența la flux sînt:

— mărimea debitului de aer instantaneu: pe măsura creșterii debitului se mărește și presiunea alveolară, dar gradientul de presiune sporește disproporționat față de debit și, de aceea, pe măsura augmentării debitului Raw crește cu o rată din ce în ce mai mare (fig. 19). Curgerea aerului prin căile aerifere explică această particularitate prin faptul că, pe măsură ce viteza de deplasare a moleculelor de gaz se mărește, turbulența curentului se accentuează;

— volumul pulmonar: Raw scade, cînd crește volumul și invers, modificările Raw depinzînd de variațiile calibrului și ale lungimii conductelor aeri-

de rezistență la flux sînt exprimate în centimetri de apă pe litru de aer ventilat pe secundă (1 cm $H_2O.\ l^{-1}.\ s^{-1} = 0{,}98$ dyne $\cdot s^{-1} \cdot cm^{-5}$) sau în kilopascali pe litru de aer ventilat pe secundă (1 cm $H_2O \cdot l^{-1} \cdot s^{-1} = 0{,}098\ kPa \cdot l^{-1} \cdot s^{-1}$).

La adultul normal, în condiții ventilatorii de repaus, deci la volum curent mic, de aproximativ 0,5 l, la debit de aer de 0,5 $l \cdot s^{-1}$ și la volum pulmonar egal cu CRF, rezistența totală la flux și componentele ei au următoarele valori medii (cu limite de variație, unde sînt cunoscute):

Raw:	1,5 cm $H_2O/l.s^{-1}$	(0,5 — 3,0)
RPtis:	0,5 cm $H_2O/l.s^{-1}$	
RP:	2,0 cm $H_2O/l.s^{-1}$	(1,5—3,0)
Rwtis:	3,0 cm $H_2O/l.s^{-1}$	
Rtot:	5,0 cm $H_2O/l.s^{-1}$	

Valorile sînt ceva mai mari la femei și mult mai mari la copii datorită diferențelor dintre dimensiunile căilor aerifere.

Rezistența căilor aerifere la flux este evaluată și prin reciproca ei, *conductanța căilor aerifere la flux* (Gaw), care traduce permeabilitatea conductelor aerifere exprimată în mărimea debitului de aer generat la o presiune eficace de un cm apă:

$$Gaw = 1/Raw$$

și se măsoară deci în $l \cdot s^{-1}/cm\ H_2O$ sau $l \cdot s^{-1}/kPa$. Cum conductanța variază liniar cu volumul pulmonar, exprimarea ei în raport de volumul de aer existent în plămîni în momentul determinării (de obicei, CRF) traduce efectul proceselor viscoase intralumenale asupra curgerii aerului, independent de efectele tracțiunii exercitate radiar de țesuturile pulmonare asupra pereților și, implicit, asupra calibrului căilor aerifere (tracțiunea variază direct cu volumul pulmonar). Acest mod de exprimare poartă numele de *conductanță specifică* (Gaw/VGIT) și exprimă așa dar debitul de aer (litri pe secundă) determinat de o presiune efectivă de un cm apă, la un volum pulmonar de un litru:

$$Gaw/VGIT = l.s^{-1}/cm\ H_2O/l\ VGIT$$

sau $\quad l.s^{-1}/kPa/l\ VGIT$,

unde VGIT = volumul gazos intratoracic în momentul măsurării Gaw (în ventilația de repaus este egal cu CRF). Valoarea normală a Gaw/VGIT variază între 0,130 și 0,350 $l.s^{-1}/cm\ H_2O.\ l\ VGIT^{-1}$. Conductanța specifică semnalează mai corect decît Raw și Gaw alterarea mecanică a căilor aerifere (20).

Modificările rezistenței la flux în condiții fiziologice.

Rezistența la flux în căile aerifere (componenta rezistenței totale cea mai bine studiată, pentru că este relativ ușor de determinat prin metoda pletismografică) prezintă variații în diverse condiții fiziologice. Astfel s-au găsit variații la același subiect în limite destul de largi. Într-un studiu efectuat pe 30 adulți sănătoși (54), coeficientul de variație a valorilor rezistenței pulmonare la flux (RP) a fost în medie de 25%. Factorii care influențează rezistența la flux sînt:

— mărimea debitului de aer instantaneu: pe măsura creșterii debitului se mărește și presiunea alveolară, dar gradientul de presiune sporește disproporționat față de debit și, de aceea, pe măsura augmentării debitului Raw crește cu o rată din ce în ce mai mare (fig. 19). Curgerea aerului prin căile aerifere explică această particularitate prin faptul că, pe măsură ce viteza de deplasare a moleculelor de gaz se mărește, turbulența curentului se accentuează;

— volumul pulmonar: Raw scade, cînd crește volumul și invers, modificările Raw depinzînd de variațiile calibrului și ale lungimii conductelor aeri-

fere consecutive modificării volumului pulmonar. Relația Gaw — volum pulmonar depinde de fapt de tensiunea la care sînt supuse țesuturile elastice pulmonare (PelP) și nu de mărimea volumului pulmonar ca atare;

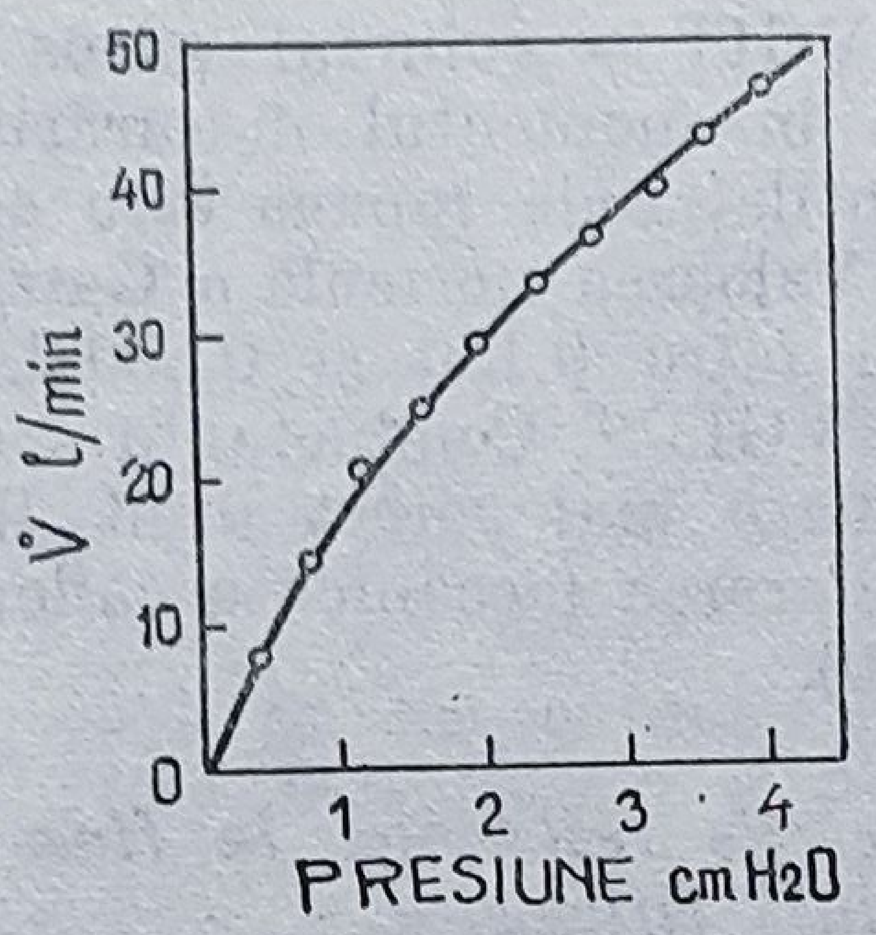


Fig. 19 — Relația debit-presiune (Mead, 1960). Ecuația curbei este: $P(cmH_2O) = 0.0417\ \dot{V} + 0.0009\ \dot{V}^2$.

— fazele ciclului ventilator; Raw este mai mică în inspirație decît în expirație, modificarea avînd aceeași explicație ca precedenta. În plus, în inspirație presiunea intrapleurală coborînd mai mult sub presiunea atmosferică crește presiunea transmurală și dilată conductele aerifere scăzînd Raw; invers, în expirație Ppl revine către presiunea atmosferică, iar presiunea care dilată canalele se micșorează și, ca urmare, crește Raw.

Interpretarea valorilor rezistenței la flux

Rezistența la flux apare crescută în condiții care modifică unul ori mai mulți din următorii factori:

— calibrul căilor aerifere,

— proprietățile viscoase ale țesutului pulmonar,

— proprietățile viscoase ale toracelui.

Dintre acestea, rolul principal îl joacă îngustarea calibrului, Raw fiind considerată crescută atunci cînd depășește 3 cm $H_2O.l.^{-1}s^{-1}$.

Calibrul căilor aerifere poate fi îngustat de:

— *modificări parietale:*

— îngroșarea peretelui (congestia sau inflamația mucoasei, edem, hipertrofia glandelor mucoase și seroase),

— fibroză parietală, mai ales a bronhiolelor, asociată cu distorsiuni și îngustări ale canalelor,

— constricția mușchiului neted bronșic (39),

— atrofia pereților bronșici cu tendință consecutivă de colabare;

— *modificări intralumenale:*

— obstrucție prin secreție abundentă, lichid de edem, exsudat, corpi străini, tumori,

— coeziunea suprafețelor mucoase sub efectul forțelor de tensiune superficială, care nu mai sînt moderate în cazul lipsei surfactantului de la nivelul mucoasei căilor aerifere mici;

— modificări ale parenchimului pulmonar: distrugerea pereților alveolari (emfizem) face să diminue ori să dispară tracțiunea normală a fibrelor elastice alveolare asupra pereților bronșiolari și favorizează colapsul acestor conducte (15).

Efectele creșterii rezistenței la flux diferă după cum obstrucția este localizată în căile aerifere superioare și în trahee sau în căile aerifere inferioare.

În stenozele moderate ale laringelui și traheei, efectul dominant este reducerea debitelor maxime de aer, iar cînd lumenul este foarte mult îngustat se asociază hipoxemia și hipercapnia — semnele hipoventilației alveolare —, care impun intervenții de urgență (intubare laringo-traheală, traheostomie).

În procesele obstructive ale căilor aerifere inferioare, mai ales ale celor periferice, teritoriile pulmonare deservite de conducte stenozate tind către hiperinflație, deoarece aerul pătrunde în aceste zone mai ușor decît poate ieși (creșterea rezistenței la flux

a conductelor stenozate este mai mare în expirație). Dacă stenoza este destul de strînsă, aerul inspirat nu mai poate fi expirat pasiv în timpul disponibil, adică pînă la începutul unei noi inspirații, care găsește deci mai mult aer în plămîni (CRF mai mare) decît în ciclul precedent. Adaptarea la această perturbare se realizează prin deplasarea volumului curent în domeniul volumului inspirator de rezervă; consecutiv, presiunea elastică atinsă la sfîrșitul inspirației curente se mărește (PelP crește cu volumul pulmonar) devenind suficientă pentru a efectua expirația în timpul disponibil. Deplasarea poziției ventilatorii permite realizarea unui nou echilibru între calibrul stenozat al căilor aerifere și tracțiunea exercitată asupra lor, avînd ca rezultat păstrarea permeabilității conductelor, dar și o consecință nefavorabilă și anume creșterea CRF și a VR. În asemenea condiții, aerul inspirat se distribuie într-un volum mai mare, de unde tendința la hipoventilare, iar amplitudinea maximă a mișcărilor ventilatorii diminuă (CV scade în favoarea VR), de unde reducerea capacității de adaptare la solicitări suplimentare. În stenozele căilor aerifere periferice, debitele expiratorii maxime sînt diminuate, de multe ori excesiv, mai ales cele la volum pulmonar mic (vezi curba flux-volum). Lucrul mecanic ventilator crește mult în procesele obstructive severe și, ca urmare, ventilația / minut scade și CO_2 eliminat insuficient din aerul alveolar se acumulează în sînge — hipercapnie. Pe de altă parte, hipoventilarea teritoriilor tributare conductelor stenozate alterează raporturile ventilație-perfuzie în aceste zone, rezultînd o saturare incompletă a sîngelui care perfuzează capilarele pulmonare — hipoxemie arterială. Tabloul fiziopatologic complet al proceselor obstructive periferice este prezentat în capitolul rezervat bronhopneumopatiei obstructive cronice.

Modificările dinamice ale rezistenței căilor aerifere la omul normal

Pe lîngă variațiile dependente de regimul de curgere a aerului și de mărimea volumului pulmonar, rezistența la flux a căilor aerifere mai prezintă variații ce depind de modificările presiunii intratoracice în cursul unui ciclu ventilator. Acestea pot provoca mărirea ori micșorarea calibrului diferitelor segmente intratoracice ale arborelui traheo-bronșic, modificînd rezistența la flux în segmentele respective: creșterea calibrului micșorează rezistența la flux, în timp ce îngustarea conductelor o mărește.

În condiții statice, cînd prin căile aerifere nu circulă aer, presiunea în interiorul acestora este egală cu cea atmosferică. În jurul conductelor, presiunea este egală cu presiunea pleurală, care are valoare infraatmosferică. Presiunea transmurală [diferența dintre presiunea ce se exercită din interior asupra pereților conductelor (PB) și presiunea aplicată din exterior asupra lor (Ppl)] este pozitivă și de aceea conductele aerifere tind să-și mărească diametrul. Tendința este cu atît mai accentuată cu cît plămînii sînt mai umpluți cu aer (deci cu cît volumul pulmonar este mai mare) și presiunea pleurală mai coborîtă.

În condiții dinamice, asupra pereților căilor aerifere se exercită presiuni adiționale. În cursul ventilației spontane de repaus, presiunea pleurală coboară în inspirație, accentuînd tendința la dilatare. Energia elastică acumulată în cursul acestei faze a ciclului ventilator în țesuturile pulmonare și toracice este suficientă pentru a înfrînge rezistențele opuse la expirație și a asigura fluxul de aer. În expirația calmă presiunea pleurală crește,

apropiindu-se de presiunea atmosferică, dar rămîne totuşi inferioară acesteia şi de aceea tendinţa la dilatare persistă, deşi este diminuată. La adultul tînăr normal căile aerifere rămîn deschise de la bronhiolele respiratorii şi pînă la trahee, creşterea Raw în expiraţie fiind minimă.

În expiraţia rapidă, şi mai ales în expiraţia forţată, calibrul şi implicit rezistenţa la flux a căilor aerifere suferă modificări importante. Studiul acestora a luat o mare dezvoltare în ultimii ani îmbogăţind cunoştinţele privitoare la mecanismul de producere a stezozelor dinamice, mecanism care stabileşte limita pînă la care poate creşte ventilaţia pulmonară, atît la omul normal, cît şi în condiţii patologice.

În expiraţia rapidă aerul nu mai este expulzat din plămîni numai de reculul elastic al ţesuturilor toracopulmonare întinse în timpul inspiraţiei, ci şi de contracţia activă a muşchilor expiratori, care face ca volumul cuştii toracice să se micşoreze mai rapid decît volumul pulmonar(a cărui diminuare este încetinită de intervenţia frenatoare a rezistenţei opuse la flux de căile aerifere). Urmarea este că presiunea pleurală şi, implicit, presiunea peribronşică, devin supraatmosferice. Creşterea presiunii pleurale se exercită deopotrivă asupra parenchimului pulmonar şi asupra conductelor aerifere intratoracice. Acţiunea asupra parenchimului pulmonar se traduce prin creşterea presiunii alveolare (Palv creşte întotdeauna mai mult decît Ppl[1]) avînd ca efect mărirea fluxului de aer, în timp ce acţiunea asupra conductelor are ca efect o tendinţă la micşorarea calibrului lor.

În fiecare moment al expiraţiei, calibrul căilor aerifere depinde de:

— presiunea transmurală,

— complianţa conductelor,

— tonusul musculaturii bronşice,

— tensiunea superficială a peliculei de lichid care se găseşte la suprafaţa epiteliului bronhiolelor şi care conţine surfactant.

Dintre aceşti factori, rolul principal la individul normal revine presiunii transmurale.

Evoluţia presiunii transmurale în expiraţia rapidă şi efectele variaţiilor ei asupra calibrului conductelor aerifere intratoracice au putut fi studiate cu ajutorul curbelor izovolum-presiune-flux, metodă elaborată de Fry şi colab. (24). (1954). Măsurînd simultan presiunea pleurală (esofagiană), fluxul de aer şi volumul pulmonar în cursul unor expiraţii complete (care urmează unor inspiraţii complete) şi din ce în ce mai rapide, se obţine pentru un anumit volum pulmonar (de exemplu de 75% din capacitatea vitală) o serie de valori crescînde ale presiunii pleurale şi ale debitului aerian instantaneu. Curba care într-un sistem de coordonate uneşte perechile de valori presiune-debit obţinute în cursul unor expiraţii repetate şi din ce în ce mai rapide, la un acelaşi volum (izovolum) pulmonar, poartă numele de *curbă izovolum-presiune-flux* (IVPF). Se determină astfel de curbe la mai multe mărimi ale volumului pulmonar (de exemplu de 75, 50, 25% din capacitatea vitală); fiecare dintre ele reprezintînd grafic relaţia presiune-debit la un anumit volum pulmonar studiat, cu alte cuvinte, raţia variabilă cu care creşte debitul (fluxul) de aer pe măsură ce creşte presiunea pleurală, la volum pulmonar constant.

Din figura 20 reiese că în cursul unor expiraţii din ce în ce mai rapide, debitul aerian observat la volum pulmonar mare (de exemplu, de 75% din capacitatea vitală), creşte pe măsură ce creşte presiunea pleurală. Creşterea presiunii pleurale fiind funcţie de vi-

[1] Diferenţa dintre presiunile alveolară şi pleurală este tocmai presiunea elastică pulmonară (Palv-Ppl = PelP).

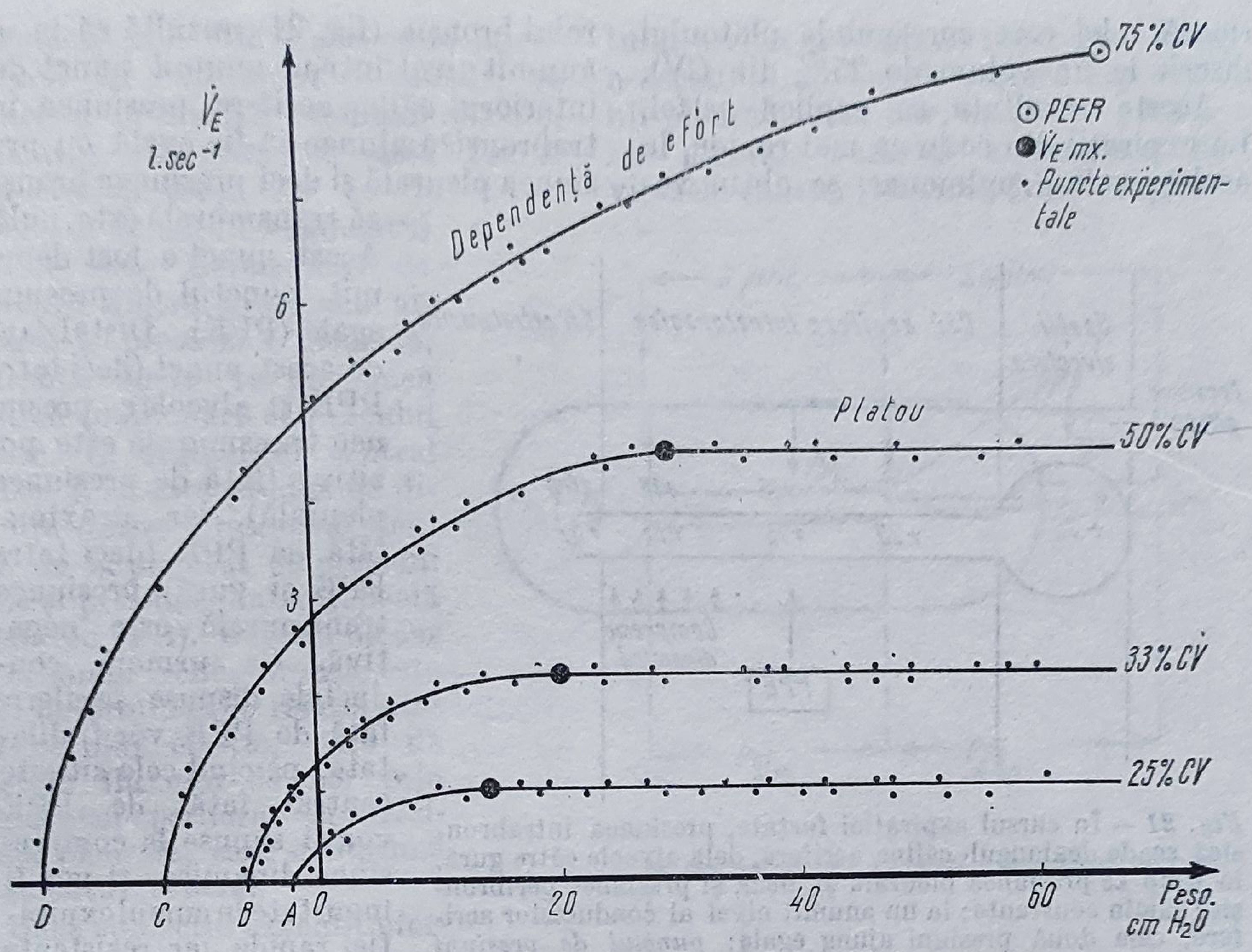


Fig. 20 — Curbe isovolum-presiune-flux

A = la un volum pulmonar de 25% CV; *B* = la un volum pulmonar de 33% CV; *C* = la un volum pulmonar de 50% CV; *D* = la un volum pulmonar de 75% CV.

teza contracției mușchilor expiratori rezultă că la volume pulmonare mari valoarea maximă observată pentru debitul de aer este dependentă de efortul muscular efectuat; cu cît acesta este mai intens, cu atît debitul de aer instantaneu pe care îl produce este mai mare. Limita superioară a debitului (debitul expirator instantaneu de vîrf — PEFR — *peak expiratory flow-rate)* este definită de contracția musculară maximă posibilă la un subiect dat[1].

Dimpotrivă, la volume pulmonare mai mici, de exemplu la un volum de 50% din capacitatea vitală, debitul crește cu presiunea pleurală, pînă ce este atins un anumit nivel — debit expirator instantaneu maxim ($\dot{V}$Emx) —, care nu mai poate fi depășit (la volumul pulmonar respectiv) oricît ar crește în continuare presiunea pleurală, deci, oricît s-ar intensifica efortul mușchilor expiratori. Rezultă, așa dar, că valoarea debitului expirator instantaneu maxim obținut la volume pulmonare mai mici de 75% din capacitatea vitală este independentă de efortul muscular. Din figura 20 reiese că de la o anumită valoare a presiunii pleurale în sus, valorile debitului instantaneu înscriu un platou, cu atît mai sus situat (deci la valori de $\dot{V}$Emx cu atît mai mari), cu cît volumul pulmonar este mai mare (platoul obținut la un volum pulmonar de 50% din CV este situat la o valoare $\dot{V}$Emx supe-

[1] În inspirația completă și forțată debitele inspiratorii de vîrf sînt dependente de efortul mușchilor inspiratori la toate volumele pulmonare.

rioară celei care corespunde platoului înscris la un volum de 25% din CV).

Aceste rezultate se explică astfel. La expirații din ce în ce mai rapide, la același volum pulmonar, se obțin valori progresiv crescînde ale presiunilor pleurală și alveolară. Creșterea presiunii alveolare imprimă sensul (de la alveole la exterior) și mărimea debitului de aer. Dar, pe măsură ce fluxul de aer parcurge conductele aerifere, rezistențele întîmpinate aici determină o pierdere de presiune dinamică, astfel că presiunea intrabronșică, care este egală cu presiunea alveolară în canalele cele mai apropiate de spațiile alveolare[1], ajunge să fie nulă la nivelul gurii (adică egală cu presiunea atmosferică, luată ca referință). Din afară se exercită însă aceeași presiune pleurală asupra pereților tuturor căilor aerifere intratoracice. Cum presiunea intrabronșică scade de-a lungul arborelui bronșic (fig. 21), rezultă că la un anumit nivel, într-un anumit punct din interiorul căilor aerifere, presiunea intrabronșică ajunge să fie egală cu presiunea pleurală și deci presiunea bronșică transmurală este nulă. Acest punct a fost denumit punctul de presiuni egale (PPE). Distal față de acest punct (deci între PPE și alveole), presiunea transmurală este pozitivă (față de presiunea pleurală), iar proximal față de PPE (deci între PPE și gură) presiunea transmurală este negativă. Ca urmare, conductele dispuse periferic față de PPE vor fi dilatate, pe cînd cele situate central față de PPE vor fi supuse la compresiune dinamică și vor fi îngustate în cursul expirației rapide, iar rezistența opusă de ele la flux va crește. Așa dar, punctul de presiuni egale împarte căile aerifere — din punct de vedere dinamic — într-un sector periferic, dilatabil și un sector central, comprimabil.

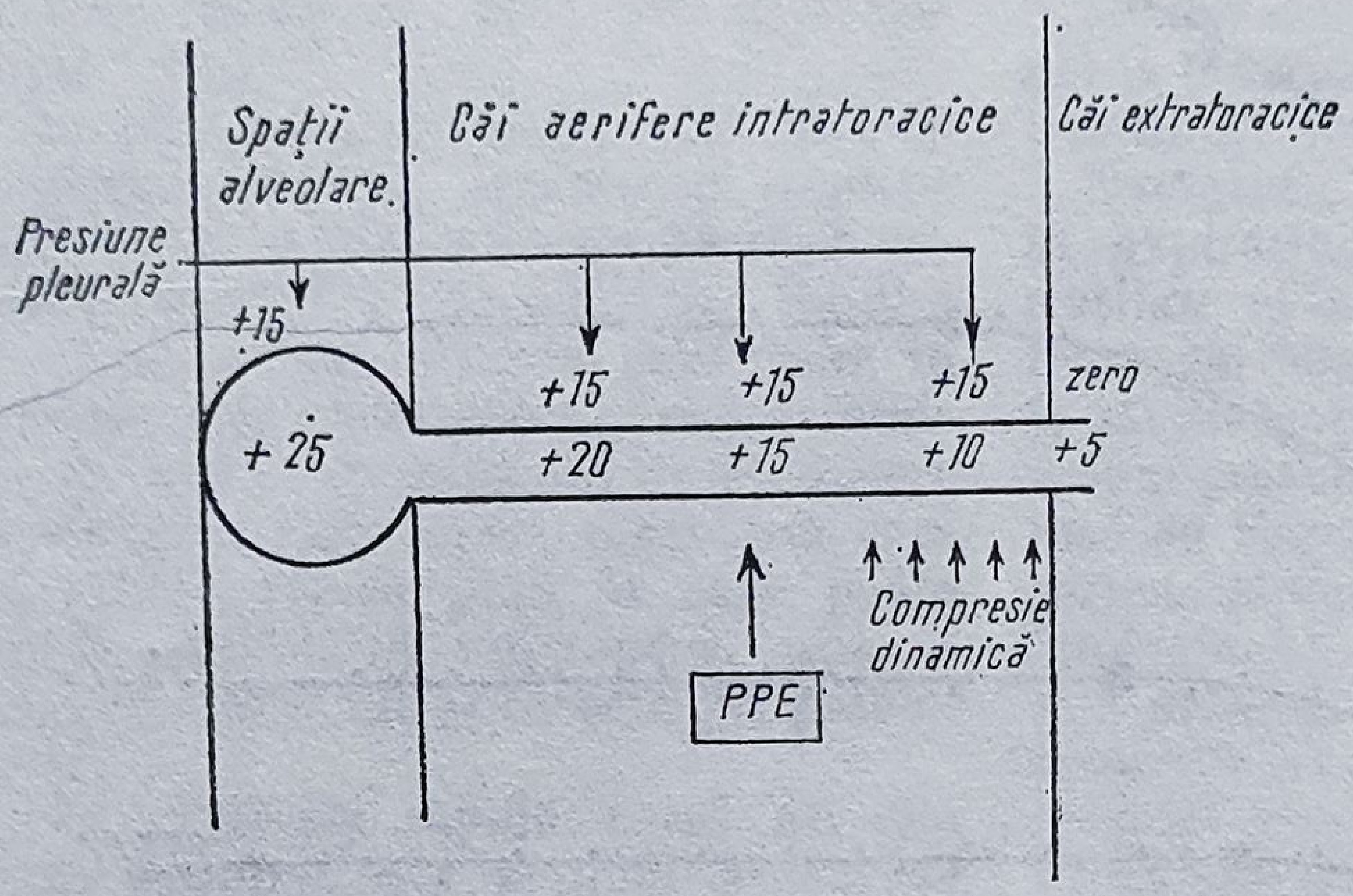


Fig. 21 — În cursul expirației forțate, presiunea intrabronșică scade dealungul căilor aerifere, dela alveole către gură, în timp ce presiunea pleurală și, deci, și presiunea peribronșică rămîn constante; la un anumit nivel al conductelor aerifere, cele două presiuni ajung egale: *punctul de presiuni egale (PPE).*

Reculul elastic pulmonar, menținînd presiunile pleurală și peribronșică la o valoare totdeauna inferioară presiunii alveolare, se opune compresiunii dinamice a căilor aerifere intratoracice. La nivelul CPT, reculul elastic este mare, așa că la începutul expirației forțate (deci cînd volumul pulmonar este apropiat de CPT) compresiunea nu se produce decît în porțiunea inferioară a traheei (PPE este situat pe la mijlocul traheei). Dar, pe măsură ce expirația continuă și volumul pulmonar diminuă, reculul elastic se micșorează, iar punctul de presiuni egale se deplasează către periferie, plasîndu-se la nivelul bronhiilor subsegmentare, compresiunea dinamică afectînd acum

[1] Termenul „spații alveolare" se referă la țesutul respirator propriu-zis, sacii alveolari cu alveole, în antiteză cu sistemul convecțional alcătuit din canalele aerifere.

un segment mai întins din căile intratoracice. În emfizemul pulmonar, ca urmare a prăbușirii reculului elastic, segmentul comprimabil este foarte mult crescut (36).

Debitul de aer în segmentul periferic este determinat de diferența dintre presiunea alveolară și presiunea pleurală, diferență egală cu presiunea elastică pulmonară sau reculul elastic. În segmentul central același flux este produs de diferența dintre presiunea pleurală de la punctul de presiuni egale și presiunea intratraheală (egală cu PB). Debitul de aer în arborele traheo-bronșic este deci determinat de relația dintre reculul elastic, care dă naștere fluxului de aer prin segmentul periferic, și presiunea pleurală, care comprimă segmentul central.

Dacă subiectul execută eforturi expiratorii din ce în ce mai intense, presiunea pleurală și presiunea alveolară cresc și concomitent crește și debitul de aer. Dar creșterea fluxului face să sporească rezistențele opuse de conducte, ceea ce are ca rezultat mărirea pierderii de presiune dinamică dealungul arborelui bronșic, astfel că presiunea intrabronșică ajunge să fie egală cu presiunea pleurală (și deci presiunea transmurală să devină nulă) în conducte din ce în ce mai apropiate de periferie (fig. 22). Deci, pe măsură ce expirația devine mai rapidă, PPE se deplasează către periferie, sectorul central devine mai lung, conductele aerifere sînt comprimate pe toată lungimea lui și, ca urmare, opun o rezistență mai mare la curgerea aerului. Creșterea rezistenței centrale frenează creșterea în continuare a debitului aerian și diminuă rația de mărire a acestuia la o nouă creștere a presiunii pleurale. Așa dar, creșterea presiunii pleurale (rezultat al augmentării vitezei contracției mușchilor expiratori) are efecte antagoniste: pe de o parte, face să crească presiunea alveolară și, consecutiv, debitul de aer, pe de altă parte, însă, face ca sectorul central al conductelor aerifere să devină mai lung și îl comprimă pe toată lungimea lui, determinînd creșterea rezistenței centrale, care — la rîndul

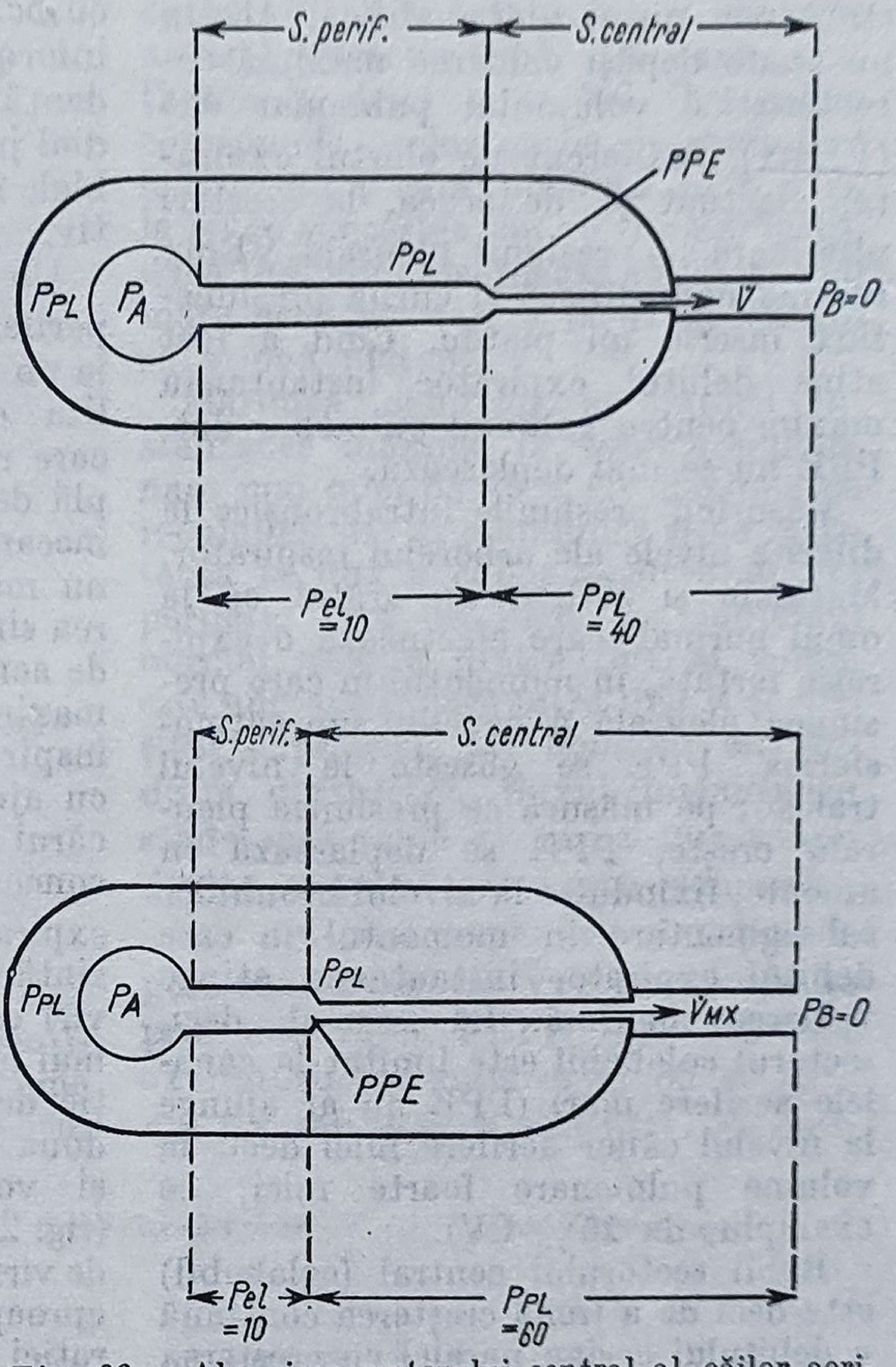


Fig. 22 — Alungirea sectorului central al căilor aerifere, cînd expirația devine mai rapidă, prin deplasarea către periferie (către spațiile alveolare) a punctului de presiuni egale (PPE).

ei — frenează mărirea debitului. De la o anumită valoare a presiunii pleurale în sus, cele două efecte, de mărire și de frenare a debitului, ating un echilibru, astfel că la o nouă creștere a presiunii pleurale debitul instantaneu nu se mai modifică. Acesta nu poate depăși valoarea maximă caracteristică volumului pulmonar dat ($\dot{V}$Emx), indiferent de efortul expirator efectuat și, de aceea, la creșteri ulterioare ale presiunii pleurale, $\dot{V}$Emx rămîne nemodificat și curba presiune-flux înscrie un platou. Cînd a fost atins debitul expirator instantaneu maxim pentru volumul pulmonar dat, PPE nu se mai deplasează.

Măsurînd presiunile intrabronșice la diferite nivele ale arborelui respirator, Macklem și Wilson au arătat că la omul normal care efectuează o expirație forțată, în momentul în care presiunea pleurală a devenit supraatmosferică, PPE se găsește la nivelul traheei; pe măsură ce presiunea pleurală crește, PPE se deplasează în amonte, fixîndu-se la nivelul bronhiilor subsegmentare în momentul în care debitul expirator instantaneu atinge valoarea maximă. La normal, deci, sectorul colababil este limitat la canalele aerifere mari (PPE nu ar ajunge la nivelul căilor aerifere mici decît la volume pulmonare foarte mici, de exemplu, de 25% CV).

Rolul sectorului central (colababil) este deci de a frena creșterea continuă a debitului aerian paralel cu creșterea presiunii pleurale la volume pulmonare mai mici de 75% din capacitatea vitală. De la o anumită valoare a presiunii pleurale în sus, debitul atinge un platou, în această condiție valoarea debitului expirator instantaneu maxim observat la un volum pulmonar dat (sub 75% din CV) depinzînd numai de mărimea reculului elastic și de rezistența opusă la fluxul de aer de căile aerifere situate în amonte de PPE, deci de rezistența sectorului periferic.[1] De aici derivă un fapt deosebit de important și anume că rezistența căilor aerifere periferice — inaccesibilă tehnicilor uzuale de explorare funcțională — poate fi evaluată cu ajutorul curbelor IVPF. Importanța aportului informațional al acestora devine evidentă, dacă se consideră rolul primordial jucat de bronhiile mici și de bronhiole în patogenia sindromului obstructiv.

Un alt mod de a evalua rezistențele periferice, cunoscînd valoarea $\dot{V}$Emx la un volum pulmonar dat, o oferă analiza *curbelor expiratorii flux-volum*, care reprezintă o modalitate mai simplă de a aborda aceleași fenomene ale mecanicii ventilatorii. De data aceasta nu mai este necesară decît înregistrarea simultană a fluxului și a volumului de aer expulzat în cursul unei expirații maxime și forțate care urmează unei inspirații maxime. Fluxul se măsoară cu ajutorul unui pneumotahograf, al cărui integrator electronic furnizează concomitent mărimea volumului de aer expirat. Curba flux-volum ($\dot{V}$:V) prezintă o primă porțiune rapidă, al cărei vîrf este situat la valori mai mari sau mai mici de debit instantaneu în funcție de efortul muscular depus, și o a doua porțiune, în care atît fluxul, cît și volumul pulmonar scad treptat (fig. 23). Debitul expirator instantaneu de vîrf (PEFR) măsurat la vîrful curbei, aproape imediat după începutul expirației forțate, deci la un volum pulmonar de peste 75% din CV, variază în limite destul de largi la același individ în funcție de viteza contracției mușchilor expiratori. La volum pulmonar

---

[1] $\dot{V}$Emx la un volum pulmonar dat este determinat de:
— rezistența căilor aerifere din sectorul periferic,
— presiunea elastică pulmonară (reculul elastic al plămînilor) la volumul pulmonar dat (presiunea motrice a debitului aerian);
— complianța căilor aerifere și tonusul bronhomotor.

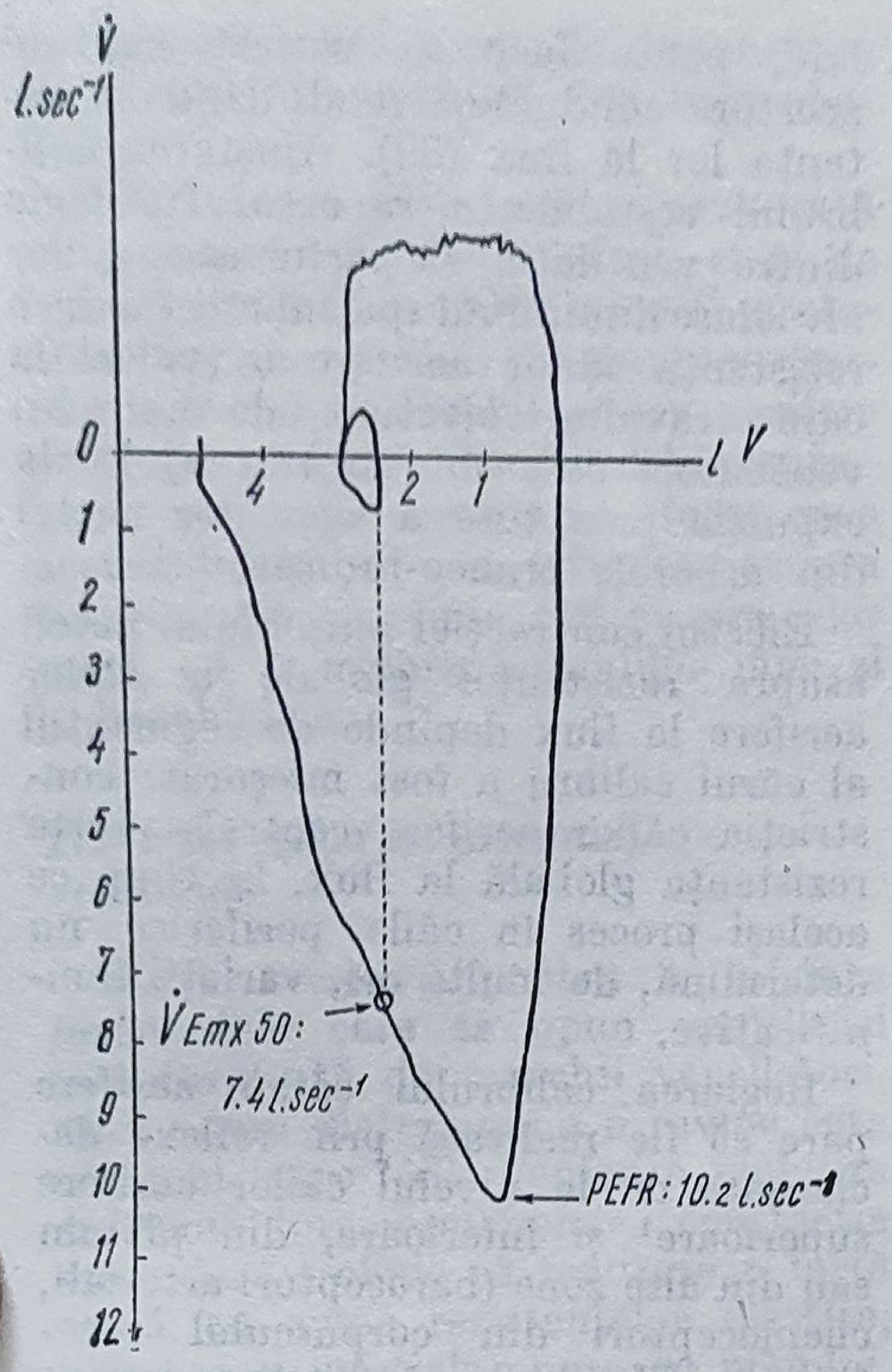


Fig. 23 — Curbă flux-volum normală.

mare, fluxul instantaneu maxim este dependent de efortul mușchilor ventilatori. Dimpotrivă, a doua porțiune a curbei, în mod particular segmentul corespunzător seriei de volume pulmonare mai mici de 75% din CV, este foarte reproductibilă la același individ, independent de efortul expirator efectuat, cu condiția ca acesta să fie suficient de intens pentru a obține la fiecare volum pulmonar valoarea maximă a debitului expirator instantaneu ($\dot{V}Emx$). Cu această condiție, a doua porțiune a curbei flux-volum apare alcătuită din înșiruirea valorilor maxime de flux instantaneu realizabile la volume pulmonare progresiv descrescînde (fig. 24). Cum pentru fiecare volum pulmonar în parte, $\dot{V}Emx$ este independent de efortul expirator efectuat, rezultă că și a doua porțiune a curbei, luată în totalitatea ei, va avea această caracteristică. De fapt, porțiunea a doua a curbei flux-volum corespunde acelor curbe presiune-flux la izovolum care prezintă platou și, la fel ca și acestea, nu va fi modificată, dacă individul efectuează un efort mai mare decît cel care a făcut ca debitul să atingă platoul.

Mărimea debitelor expiratorii instantanee maxime la volume pulmonare mai mici de 75% CV depinde de reculul elastic al plămînilor și de rezistența la flux a căilor aerifere situate periferic față de PPE. La individul normal, relația dintre flux și volum este aproape liniară între PEFR și sfîrșitul expirației. La bolnavii cu sindrom obstructiv, fluxul instantaneu scade mai rapid și curba flux-volum devine convexă către axa volumelor.

În practica explorării funcționale pulmonare, curbele $\dot{V}$:V sînt evaluate prin măsurarea PEFR și a debitelor expiratorii instantanee la 50 și 25% din CV sau la 50% din CPT. Măsura-

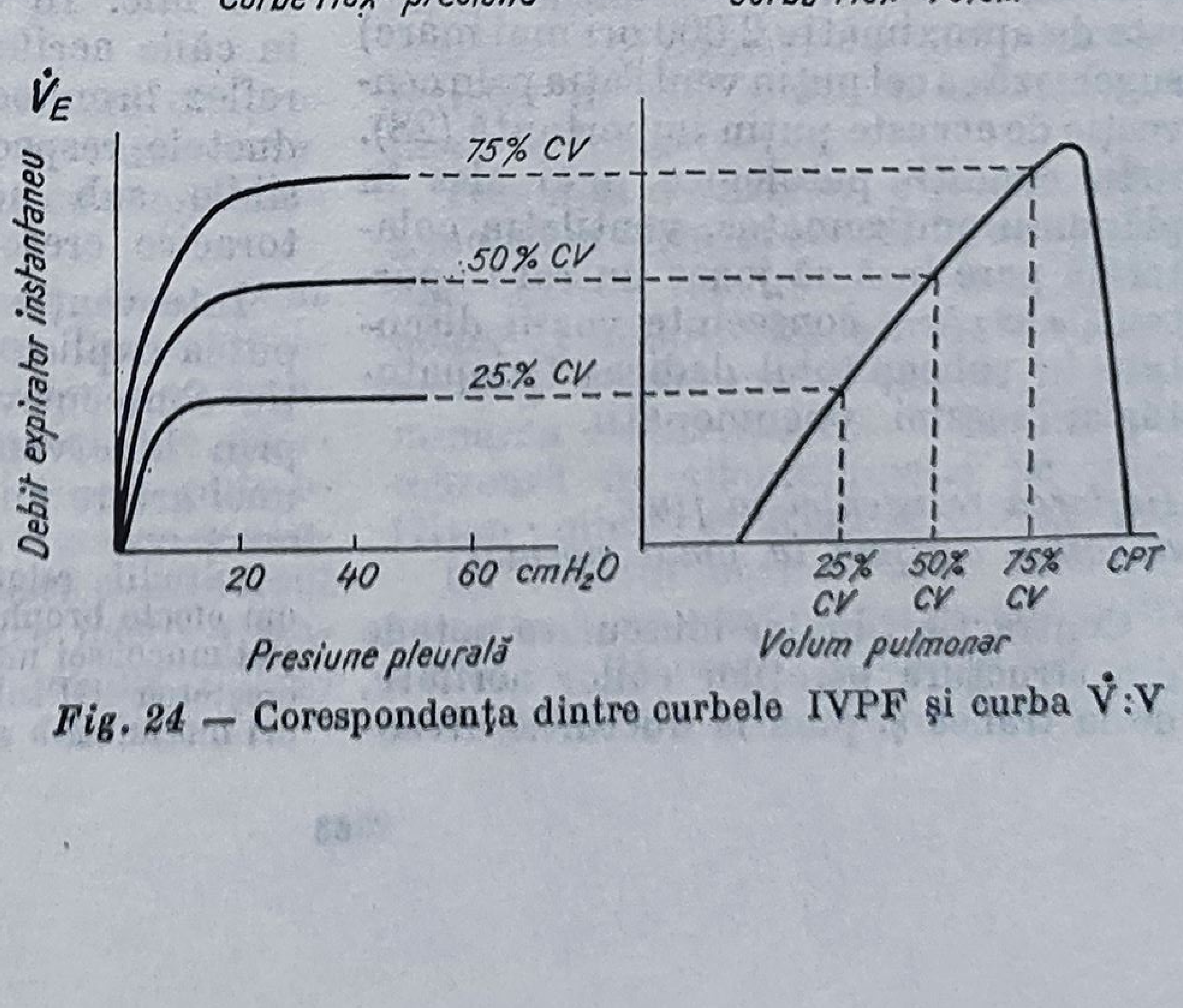


***Fig.* 24** — Corespondența dintre curbele IVPF și curba $\dot{V}$:V

rea $\dot{V}Emx$ la un volum de 50% din capacitatea vitală s-a dovedit un test util pentru decelarea precoce a proceselor obstructive care interesează sectorul periferic al căilor aerifere şi, prin aceasta, o bună metodă de apreciere indirectă a rezistenţei la flux în conductele cu diametru mic.

Rezistenţa la flux în ventilaţia colaterală. O formă particulară a fluxului de aer în plămîni o reprezintă ventilaţia colaterală, proces prin care aerul poate trece direct — fără a mai traversa căile aerifere obişnuite — din unele spaţii alveolare în altele, împrumutînd una din următoarele trei căi: porii interalveolari (Kohn), comunicările bronhiolo-alveolare (Lambert), ambele descrise în plămînul de om, sau bronhiolele colaterale descrise la cîine care leagă între ele bronhiole respiratorii. Ventilaţia colaterală se poate realiza prin convecţie (transport de masă de aer), prin difuziune gazoasă sau prin ambele mecanisme.

Rolul ce revine ventilaţiei colaterale în procesul general al ventilaţiei pulmonare la omul normal nu este cunoscut, dar faptul că în plămînul normal rezistenţa la flux prin căile colaterale este foarte mare, comparativ cu rezistenţa opusă de bronhiile şi bronhiolele din aceleaşi teritorii (de exemplu, în ventilaţia colaterală de la un lob pulmonar la altul, rezistenţa prin căile colaterale este de aproximativ 2 000 ori mai mare) sugerează că cel puţin ventilaţia prin convecţie de aer este puţin importantă (28).

În condiţii patologice, mai ales în plămînul emfizematos, ventilaţia colaterală pare însă să joace un rol important, ale cărui consecinţe vor fi discutate în subcapitolul dedicat fiziopatologiei acestei pneumopatii.

Reglarea rezistenţei la flux a căilor aerifere la omul normal

Contracţia fibrelor musculare netede din structura pereţilor căilor aerifere, de la trahee şi pînă la ducturile alveolare, poate face să varieze calibrul acestor conducte, modificînd rezistenţa lor la flux (39). Ajustarea calibrului restabileşte raportul fiziologic dintre ventilaţia şi perfuzia spaţiilor alveolare diminuînd spaţiul mort, aduce rezistenţa căilor aerifere la valori la care travaliul efectuat de muşchii ventilatori este minim sau ajută la expulzia prin tuse a agenţilor nocivi din arborele traheo-bronşic.

Efectul contracţiei muşchiului neted asupra rezistenţei globale a căilor aerifere la flux depinde de segmentul al cărui calibru a fost micşorat: constricţia căilor aerifere centrale creşte rezistenţa globală la flux, în timp ce acelaşi proces în căile periferice nu determină, de multe ori, variaţii semnificative.

Reglarea calibrului căilor aerifere pare să fie realizată prin reflexe declanşate de la nivelul căilor aerifere superioare[1] şi inferioare, din plămîn sau din alte zone (baroceptori arteriali, chemoceptori din corpusculul carotidian). Eferenţele sînt transmise pe calea nervilor vegetativi la segmente importante ale arborelui traheo-bronşic: vagul are un efect bronhoconstrictor preponderent asupra căilor aerifere mari, pe cînd sistemul adrenergic îşi exercită acţiunea bronhodilatatoare mai ales asupra căilor aerifere cu calibru mic. În cursul expiraţiei forţate, în căile aerifere mari s-ar produce un reflex bronhoconstrictor care face conductele respective mai puţin compresibile sub acţiunea presiunii intratoracice crescute.

Intervenţia unor reflexe locale ar putea explica probabil bronhoconstricţia consecutivă hipocapniei provocate prin hiperventilaţie sau prin ocluzia unei artere pulmonare (bronhoconstric-

[1] Studii relativ recente semnalează la om efecte bronhoconstrictoare asociate iritaţiei mucoasei nazale (cu aer rece), precum şi creşterea RPtot după stimularea chimică ori mecanică a mucoasei laringiene la pisică.

ție unilaterală indusă de hipocapnie în plămînul cu perfuzie temporar abolită).

Bronhoconstricția poate fi provocată nu numai de factori nervoși, ci și de factori umorali ca: histamina și serotonina. Acțiunea primei substanțe se exercită mai ales la nivelul căilor aerifere periferice, inclusiv bronhiolele respiratorii, pe cînd serotonina (asemenea acetilcolinei) pare să acționeze asupra tuturor căilor aerifere, atît asupra celor mari, cît și asupra bronhiilor mici și a bronhiolelor.

Travaliul (lucrul mecanic) ventilator

Forța necesară pentru a înfrînge rezistențele care se opun ventilației este furnizată de mușchii ventilatori, dintre care diafragmului îi revine cota cea mai mare (43). Pentru a mobiliza sistemul toraco-pulmonar, contracția musculară trebuie să realizeze o forță egală cu suma rezistențelor elastice, viscoase și inerțiale opuse de plămîni, torace și de aer la curgerea lui prin căile aerifere. Împotriva acestora, mușchii ventilatori efectuează un travaliu (lucru mecanic), al cărui rezultat este producerea debitului ventilator necesar schimburilor gazoase (40). Travaliul ventilator (W) este definit de relația:

$$W = P \times V$$

în care P = forța, exprimată ca presiune, necesară pentru a varia volumul aparatului pulmonar cu o anumită mărime V.

În condiții ventilatorii de repaus mușchii nu efectuează un lucru mecanic decît în inspirație, în timp ce expirația decurge fără cheltuială de energie, mișcarea aparatului toraco-pulmonar făcîndu-se pe seama energiei acumulate în țesuturile elastice în cursul inspirației. Cea mai mare parte a travaliului ventilator de repaus (70%) este efectuată pentru a înfrînge reculul elastic al plămînilor și al toracelui *(travaliul elastic)* și numai aproximativ 30% din lucrul mecanic este folosit împotriva rezistenței la flux *(travaliul rezistiv)*.

Travaliul ventilator se măsoară prin produsul dintre presiune și volum, în care presiunea însumează presiunea elastică a țesuturilor pulmonare și toracice și presiunea rezistivă a sistemului gaz-plămîn-torace, iar volumul (VT) este volumul curent mobilizat cu fiecare ciclu ventilator:

$$W = VT\ (Pel + Pres)$$

În clinică se determină travaliul ventilator pulmonar și travaliul efectuat împotriva rezistenței la flux în căile aerifere.

Travaliul ventilator pulmonar (WP) cuprinde lucrul mecanic efectuat împotriva reculului elastic pulmonar (WPel) și lucrul mecanic efectuat împotriva rezistenței pulmonare la flux (WPres) și se determină cu ajutorul buclei volum-presiune dinamică. Travaliul ventilator pulmonar și componentele sale elastică și rezistivă se măsoară planimetrînd suprafețele indicate în fig. 25. Valorile normale variază între 1,5 și 4 $gcm \cdot ml^{-1}$.

Travaliul împotriva rezistenței la flux în căile aerifere se măsoară prin planimetrarea buclei volum-presiune alveolară, obținută prin metoda pletismografică. La adultul normal, travaliul rezistiv în căile aerifere are valori în jurul a 1,0 $gcm \cdot ml^{-1}$.

Travaliul ventilator efectuat pentru a mobiliza întregul sistem toraco-pulmonar într-un ciclu ventilator (Wtot) poate fi determinat cu ajutorul unui montaj identic cu cel folosit la determinarea rezistenței totale la flux și se măsoară în kilogrammetri pe minut ($Kgm \cdot min^{-1}$) (1 Kgm = 100 000 gcm)

La adultul normal care ventilează spontan în repaus 10 l aer pe minut, travaliul ventilator al întregului sistem toraco-pulmonar măsoară 0,3 $Kgm \cdot min^{-1}$,

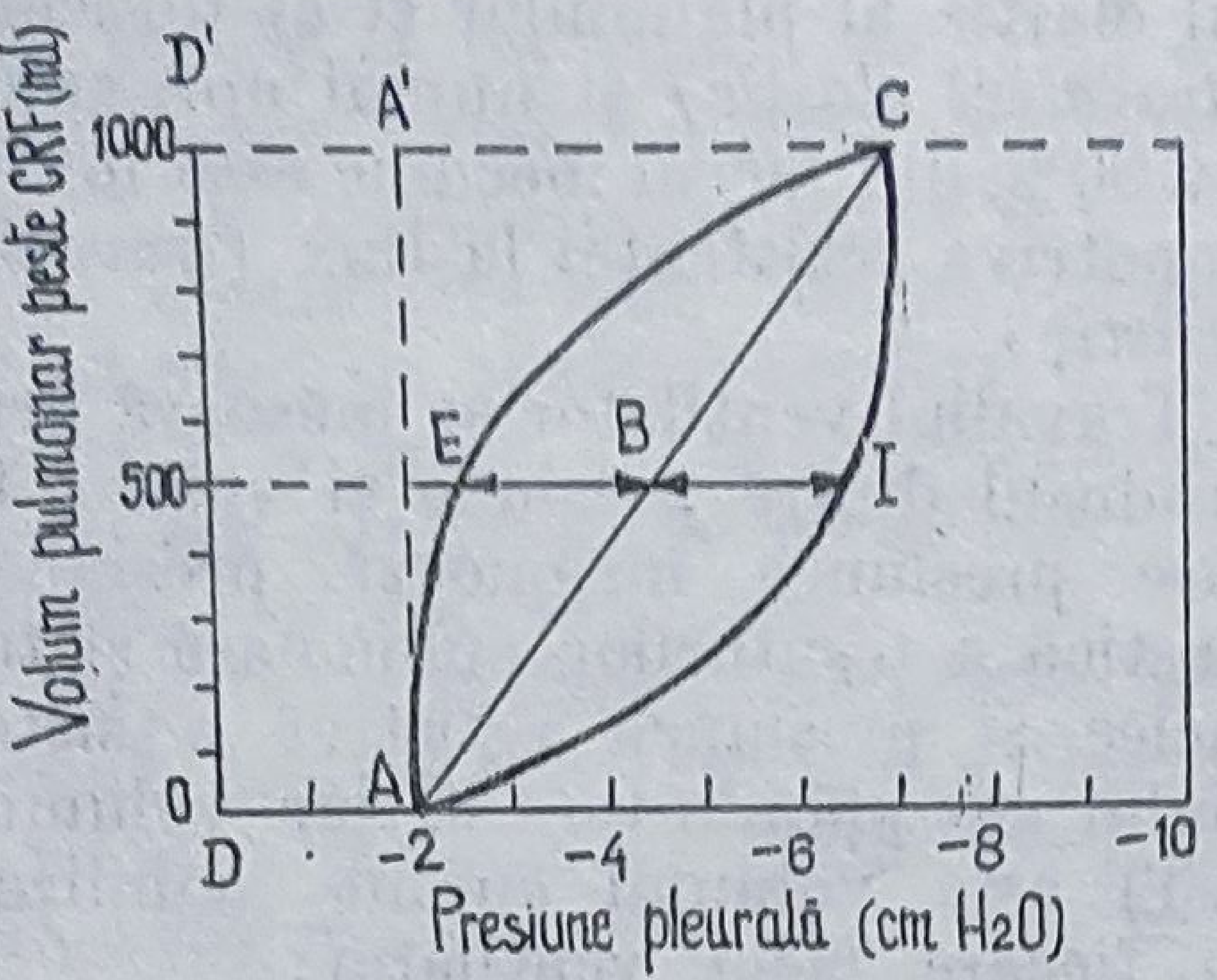


Fig. 25 — Calculul travaliului ventilator pulmonar pe bucla volum-presiune înregistrată în cursul unui ciclu ventilator. Travaliul ventilator pulmonar total (*WP*) efectuat la plămîni în cursul unui ciclu ventilator se obține planimetrînd suprafața DAICD′, delimitată de curba care reprezintă relația dintre volumul de aer ventilat și presiunea pleurală (esofagiană), și transformînd cm^2 în gramecentimetri. Travaliul efectuat în inspirație împotriva elasticității pulmonare (*WPel*) este redat de suprafața trapezoidală DACD′ în care latura AC — diagonala buclei volum-presiune dinamică — unește cele 2 momente de flux nul și reprezintă complianța pulmonară dinamică. Trapezoidul cuprinde două compartimente: dreptunghiul DAA′D′ reprezintă lucrul mecanic efectuat împotriva reculului elastic pe care îl opun plămînii la volumul inițial — CRF; triunghiul ACA′ reprezintă travaliul adițional necesar pentru a mări volumul pulmonar cu volumul de aer inspirat. Din suprafața triunghiului, semi-elipsa ABCE corespunde părții de energie depozitată în fibrele elastice și restituită ulterior în expirație, iar restul, partea care se pierde sub formă de căldură. Travaliul efectuat pentru a înfrînge rezistența la flux și inerția plămînului este reprezentat de suprafața buclei, a cărei diagonală este ABC. Travaliul efectuat în inspirație corespunde suprafeței AICB, iar componenta expiratorie, suprafeței ABCE. Travaliul măsurat în acest mod este mai mic decît travaliul ventilator total efectuat de mușchii ventilatori în cursul unui ciclu, pentru că nu cuprinde lucrul mecanic depus pentru a înfrînge reculul elastic și rezistențele dinamice de la nivelul toracelui. (Acestea pot fi măsurate odată cu precedentele în respiratorul corporal).

valoare obținută din produsul dintre Wtot și frecvența ventilației.

Travaliul ventilator crește cu debitul ventilației. Creșterea se face în progresie geometrică, astfel că dacă ventilația/minut crește de 10 ori, travaliul se mărește de 100 de ori (fig. 26). În condițiile ventilației sporite devine predominantă cota utilizată împotriva rezistenței la flux datorită creșterii considerabile a rezistenței viscoase.

Travaliul ventilator poate fi apreciat și pe baza cheltuielii de energie pe care o necesită și care poate fi dedusă din consumul de oxigen al mușchilor ventilatori: *costul de O_2 al ventilației* (8). Deoarece consumul de O_2 al mușchilor ventilatori nu se poate măsura direct, costul de O_2 al ventilației se evaluează măsurînd consumul de O_2 global al organismului la ventilația/minut spontană de repaus și în cursul unei hiperventilații provocată prin creșterea spațiului mort. Diferența consumului de O_2 se împarte la diferența de ventilație/minut și rezultatul este costul de O_2 al ventilației exprimat în ml $O_2 \cdot l^{-1}$. În condiții de repaus, costul de O_2 reprezintă 0,5 ml $\cdot$ l^{-1} aer ventilat, deci, la o ventilație de 6 l $\cdot$ min^{-1} este de 3 ml O_2, reprezentînd aproximativ 1,5% din consumul de O_2 total al unui individ în repaus. Costul de O_2 al ventilației crește cu ventilația/minut: în efortul moderat,

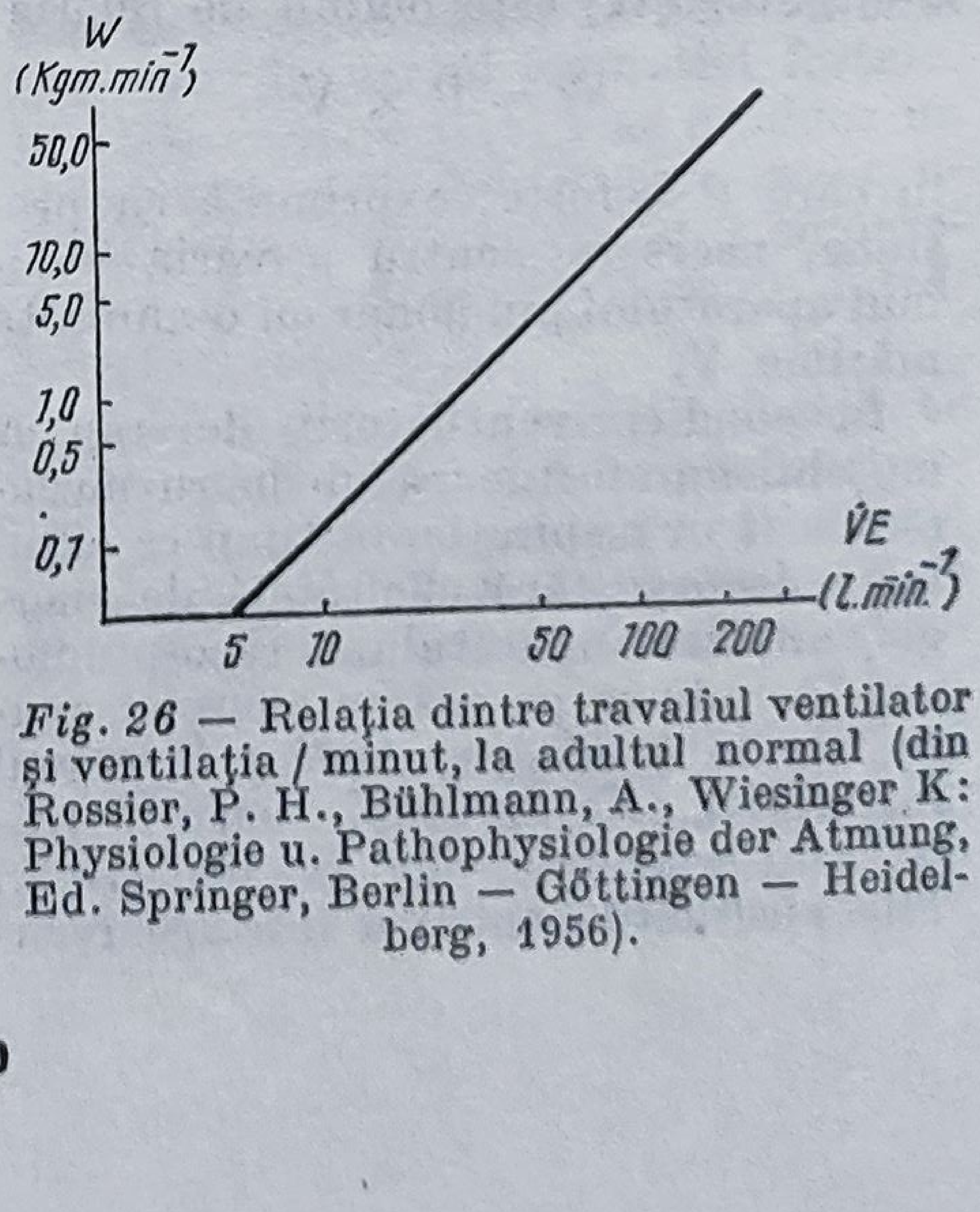


Fig. 26 — Relația dintre travaliul ventilator și ventilația / minut, la adultul normal (din Rossier, P. H., Bühlmann, A., Wiesinger K: Physiologie u. Pathophysiologie der Atmung, Ed. Springer, Berlin — Göttingen — Heidelberg, 1956).

cînd ventilaţia/minut atinge 40 l · min^{-1}, ajungînd la 1,2 ml · l^{-1} de aer ventilat, iar la ventilaţii/minut de 100 l · min^{-1} muşchii ventilatori consumînd între 380 şi 400 ml O_2 · min^{-1}, deci peste 10% din aportul global de O_2. La 130—140 l · min^{-1}, consumul de O_2 al musculaturii ventilatorii devine atît de mare încît utilizează tot aportul suplimentar de O_2 al plusului de ventilaţie, care nu mai ajunge la dispoziţia metabolismului celular general. Acesta este punctul critic, de la care continuarea efortului muscular care a solicitat creşterea ventilaţiei nu mai este posibilă, chiar dacă pompa toraco-pulmonară poate realiza, pe perioade scurte, debite superioare. Creşterea debitului la efort muscular este deci frenată de costul excesiv al ventilaţiei, dar trebuie subliniat că la subiectul normal acest mecanism frenator intră rareori în funcţie.

Travaliul ventilator poate creşte prin mărirea presiunii elastice, a rezistenţei la flux ori a ambelor, cauza cea mai frecventă fiind creşterea Raw (56). În sindromul obstructiv, creşte excesiv travaliul ventilator împotriva rezistenţelor fricţionale (fig. 27), costul de

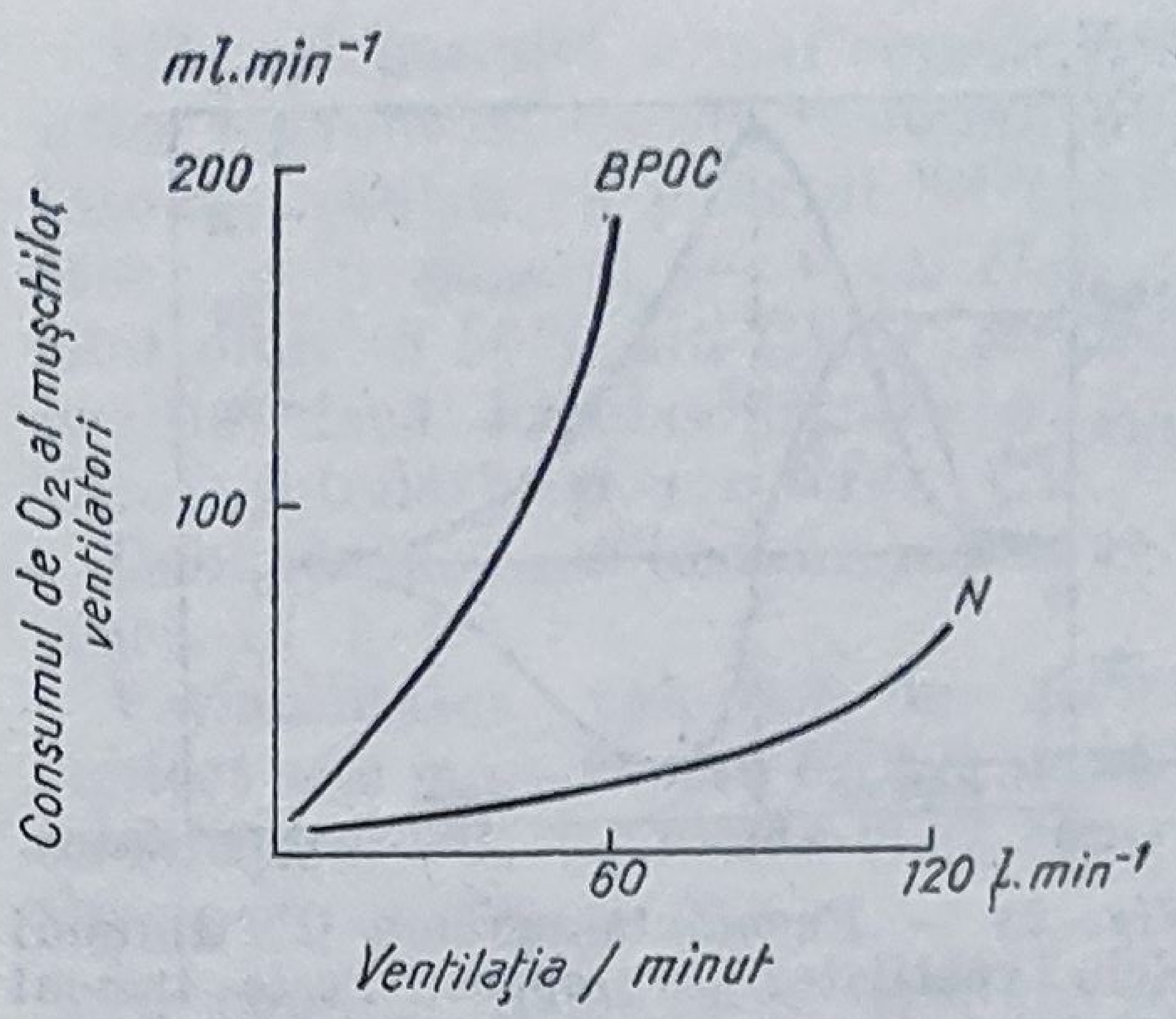


Fig. 27 — Costul ventilaţiei la adultul norma comparativ cu bolnavul de BPOC (după Campbell, E. J. M., Westlake E. K., Cherniack, R. M.; J. Appl. Physiol., 1957, 11, 303).

O_2 al ventilaţiei atingînd punctul critic la niveluri ventilatorii foarte joase, uneori chiar în repaus, pentru că travaliul ventilator devine la fel de mare ca la individul normal care ventilează 130—140 l · min^{-1}. Creşterea travaliului ventilator este o cauză importantă a instalării insuficienţei pulmonare. Travaliul ventilator defineşte limita capacităţii de adaptare la efort muscular.

Cinematica pompei pulmonare

Performanţa pompei pulmonare poate fi studiată prin analiza frecvenţei mişcărilor ventilatorii, a vitezei de deplasare a moleculelor de aer şi a debitului de aer realizat de pompă pe unitatea de timp. Toţi aceşti parametri sînt funcţii de timp.

Frecvenţa ventilaţiei

Frecvenţa ventilaţiei este de aproximativ 12 cicluri pe minut la adultul normal. Fiecare ciclu alcătuit dintr-o inspiraţie şi o expiraţie durează, aşadar, 5 secunde, iar raportul dintre durata expiraţiei şi cea a inspiraţiei este de 1,2. Frecvenţa ventilaţiei creşte în condiţii în care creşterea metabolismului face necesară o mai promptă ventilare a spaţiilor alveolare. Principala condiţie în care creşte frecvenţa ventilaţiei la normal este efortul muscular.

Viteza fluxului de aer

Viteza fluxului de aer poate fi măsurată cu ajutorul pneumotahografului. Traseul pneumotahogramei (fig. 28) prezintă o undă de formă aproape

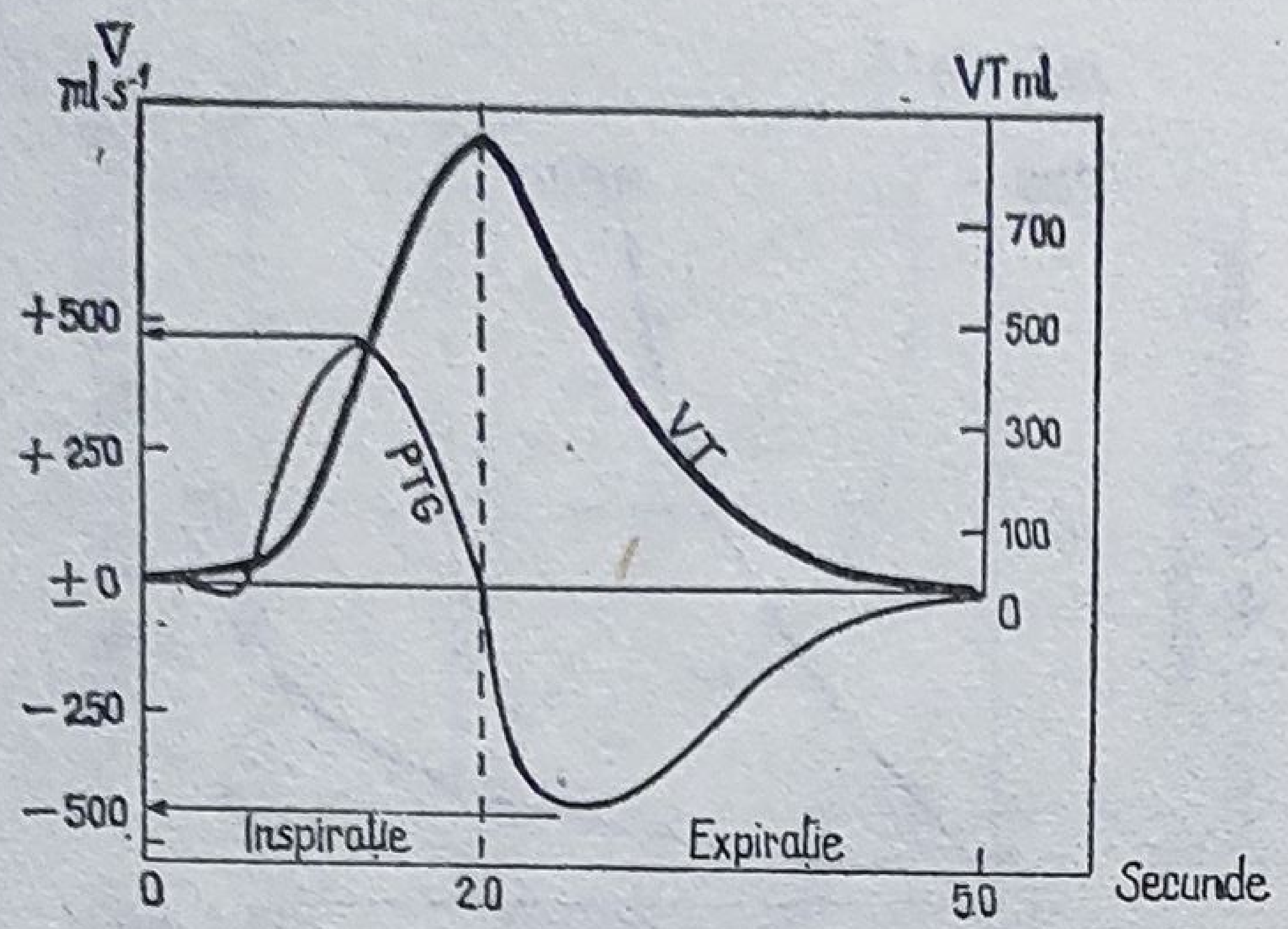


Fig. 28 — Pneumotahograma (PTG) unui ciclu ventilator de repaus. Peste traseul debitului de aer a fost înscrisă spirograma (VT) aceluiași ciclu. Volumul curent este exprimat în ml, iar debitul de aer în ml. s^{-1}.

semisinusoidă în inspirație: velocitatea curentului de aer crește de la zero la o valoare maximă de aproximativ 0,5 $l \cdot s^{-1}$ în ventilația de repaus, pe care o atinge pe la jumătatea fazei inspiratorii, după care coboară treptat revenind la zero în momentul în care se termină inspirația și începe expirația; faza expiratorie prezintă un traseu neregulat: viteza crește atingînd mai curînd decît la inspirație valoarea de vîrf, după care scade lent revenind la zero în momentul în care începe inspirația (punctul zero marchează deci schimbarea de sens a mișcării ventilatorii și nu o pauză).

Debitele ventilatorii

Debitele ventilatorii ($\dot{V}$), care reprezintă modalitatea uzuală de evaluare a performanței pompei pulmonare, se pot determina prin două manevre: capacitatea vitală forțată și ventilația/minut. Măsurătorile efectuate în cursul acestor manevre sînt convertite în teste care cantifică volumele pulmonare dinamice sau — altfel spus — rata fluxului de aer în arborele traheo-bronșic pe unitatea de timp.

I. În cursul unui ciclu ventilator maxim și forțat pot fi măsurate:

A. Debitele maxime instantanee, la un anumit moment al ciclului sau la un volum pulmonar dat, care se determină pe bucla flux-volum înscrisă în cursul unui ciclu ventilator maxim și forțat. Pe bucla astfel înscrisă se măsoară:

— **debitul expirator maxim instantaneu de vîrf** *(peak expiratory flow rate* — PEFR), adică valoarea maximă a fluxului atinsă în cursul expirației complete și forțate, foarte curînd după începutul ei; volumul pulmonar la care se obține PEFR este apropiat de CPT. Se știe că la volum pulmonar mare fluxul expirator este dependent de efortul ventilator depus și este cu atît mai mare cu cît contracția mușchilor ventilatori este mai intensă; de aceea, valoarea PEFR este susceptibilă să varieze în limite largi la același individ;

— **debitul inspirator maxim instantaneu de vîrf** *(peak inspiratory flow rate* — PIFR), corespondentul inspirator al PEFR. Asemănător acestuia și celorlalte debite inspiratorii maxime, PIFR este dependent de efortul ventilator depus de subiectul examinat și deci variabil la același subiect. PIFR este ceva mai mare decît PEFR, astfel că raportul normal PEFR/PIFR este în jur de 0,8;

— **debitele expiratorii maxime instantanee**, obținute la volume pulmonare mai mici de 75% din capacitatea vitală (mai exact, în ultimele două treimi ale CV), sînt independente de efortul ventilator, în sensul că dincolo de o anumită mărime a acestuia, fluxul nu mai crește oricît ar spori intensitatea contracției mușchilor ventilatori, de aceea valorile obținute sînt reproductibile la același subiect în limite foarte strînse. Din acest tip de debite realizate în cele două treimi inferioare ale CV expirate menționăm:

— **debitul expirator maxim instantaneu la 50% din CV** ($\dot{V}$Emx 50), folo-

sit curent în examenul funcțional pulmonar, este debitul maxim instantaneu atins în cursul unei expirații complete și forțate în momentul în care a fost eliminată 50% din capacitatea vitală. Ca și celelalte debite obținute la volume pulmonare mici, mărimea $\dot{V}$Emx 50 depinde de rezistența la flux a conductelor aerifere periferice (cuprinse între PPE și alveole) și de reculul elastic al plămînilor (care determină curgerea aerului prin ele);

— **debitul inspirator maxim instantaneu la 50% din CV** ($\dot{V}$Imx 50) este corespondentul precedentului dar, spre deosebire de $\dot{V}$Emx 50, crește cu efortul ventilator, asemenea tuturor valorilor de flux inspirator. Valoarea sa este ceva mai mare decît aceea a $\dot{V}$Emx 50, raportul $\dot{V}$Emx 50/$\dot{V}$Imx 50 fiind de aproximativ 0,8;

— **debitul expirator maxim instantaneu la 25% din CV** ($\dot{V}$Emx 25) și

— **debitul expirator maxim instantaneu la 50% din CPT.**

Ultimul permite o mai corectă evaluare a eventualelor efecte bronhodilatatoare, pentru că punctul 50% CPT este — în general — invariabil, pe cînd punctul 50% din CV își schimbă poziția dacă bronhodilatația a provocat totodată și creșterea CV.

Debitele maxime instantanee se măsoară în $l \cdot s^{-1}$.

Variabilitatea valorilor la același subiect este mare pentru PEFR și debitele inspiratorii, dar foarte mică pentru $\dot{V}$Emx 50 și $\dot{V}$Emx 25.

În condiții fiziologice, debitele instantanee variază la adulți cu sexul (valori mai mari la bărbați) și scad cu vîrsta; este surprinzător că nu s-a găsit o corelație cu înălțimea decît la copii. Variațiile individuale sînt mari pentru toate debitele instantanee și de aceea numai abaterile mari față de medie sînt considerate ca patologice.

Valorile normale găsite la un grup de adulți sănătoși nefumători, sînt înscrise în tabelul alăturat (tabelul VII)

TABELUL VII

	Bărbați		Femei	
Vîrstă	**PEFR**	**$\dot{V}$Emx 50**	**PEFR**	**$\dot{V}$Emx 50**
40—49	10,0±1,71	5,6±0,64	8,2±1,4	4,2±0,8
50—59	9,5±1,02	5,0±1,0	7,9±1,06	3,6±0,7
60—69	9,4±1,33	4,4±1,02	6,7±1,2	3,4±0,6

La copii între 7—13 ani

PEFR: — 5,71 + 0,076 × înălțimea
$\dot{V}$Emx 50: — 2,55 × 0,040 × înălțimea
$\dot{V}$Emx 25: — 1,99 + 0,026 × înălțimea
$\dot{V}$Emx 50% CPT: — 2,811 + 0,036 × înălțimea

B. Volumul de aer mobilizat într-un interval de timp dat; din acest grup de teste menționăm:

— **volumul expirator maxim pe secundă** (VEMS) (52) este volumul de aer care poate fi eliminat din plămîni în prima secundă a unei expirații complete și forțate care urmează unei inspirații maxime sau, cu alte cuvinte, este volumul de aer expulzat din plămîni în prima secundă cînd subiectul își expiră rapid capacitatea vitală (Fig. 29).

VEMS se determină prin metoda spirografică și se exprimă în ml (corectat BTPS) sau în procente din capacitatea vitală: *VEMS × 100/CV*.

VEMS este testul cel mai frecvent folosit în explorarea funcţională pulmonară şi, împreună cu capacitatea vitală, formează bateria de investigaţii de rutină, cu care începe (şi deseori

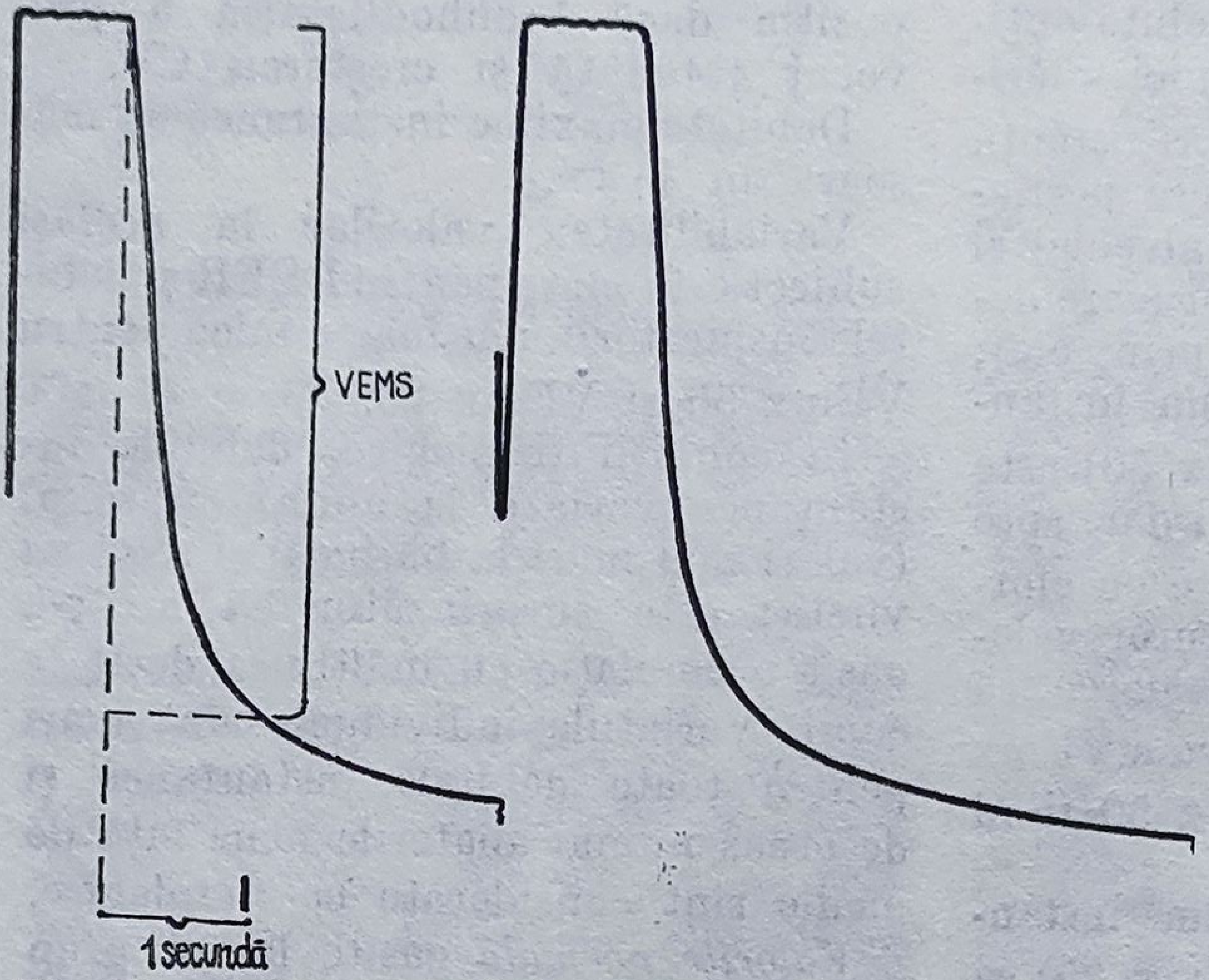


Fig. 29 — Spirogramă obţinută în expiraţie maximă şi forţată care urmează unei inspiraţii maxime. Pe traseul obţinut se măsoară volumul expulzat în prima secundă. — Acesta este VEMS.

se sfîrşeşte) orice examen funcţional pulmonar.

vă că partea iniţială a traseului spirografic, care coboară brusc — partea rapidă — corespunde debitelor expiratorii mari, apropiate de PEFR, în timp ce partea finală a spirogramei, a cărei pantă devine aproape orizontală — partea lentă—, este determinată de debite expiratorii mici. Volumul expirat în prima secundă (VEMS) măsoară aproximativ 4/5 din CV şi la geneza lui concură atît debitele înalte, cît şi cele joase, cu alte cuvinte este produs atît de debite maxime instantanee dependente de efortul ventilator, cît şi de debite independente de efort. Mărimea VEMS este deci funcţie de forţa de contracţie a muşchilor ventilatori, de reculul elastic al plămînilor şi de rezistenţa la flux opusă de segmentul periferic al căilor aerifere.

Modificările VEMS în condiţii fiziologice sînt funcţie de sex, vîrstă şi mări-

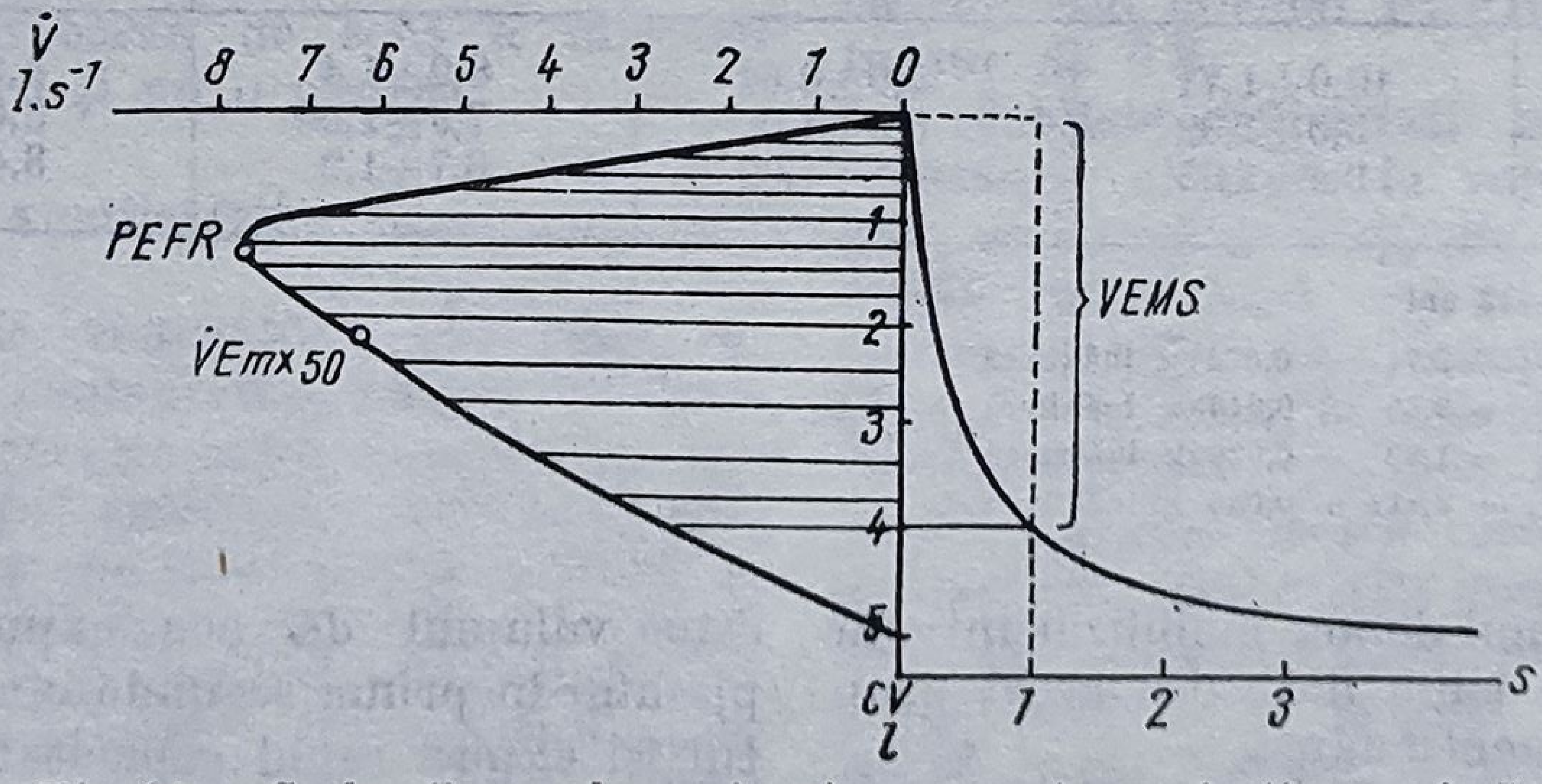


Fig. 30 — Curba flux-volum şi spirograma în expiraţia maximă şi forţată.

Figura 30 reprezintă o expiraţie completă şi forţată, înscrisă ca buclă flux-volum şi ca spirogramă. Se obser-

mea corpului, exprimată prin înălţime.

Variabilitatea VEMS la acelaşi subiect normal, în aceeaşi şedinţă ori în

ședințe diferite, este mică (de ordinul a 3,0%). Variațiile interindividuale la subiecți de același sex, din aceeași grupă de vîrstă și de aceeași înălțime sînt de ordinul a 20% (pentru o probabilitate de 95%).

Ultimul pare să-și demonstreze utilitatea în clinică relevînd procese obstructive la bolnavi cu VEMS în limite normale. În figura 31, debitele expiratorii medii sînt situate pe bucla flux-volum și pe expirogramă.

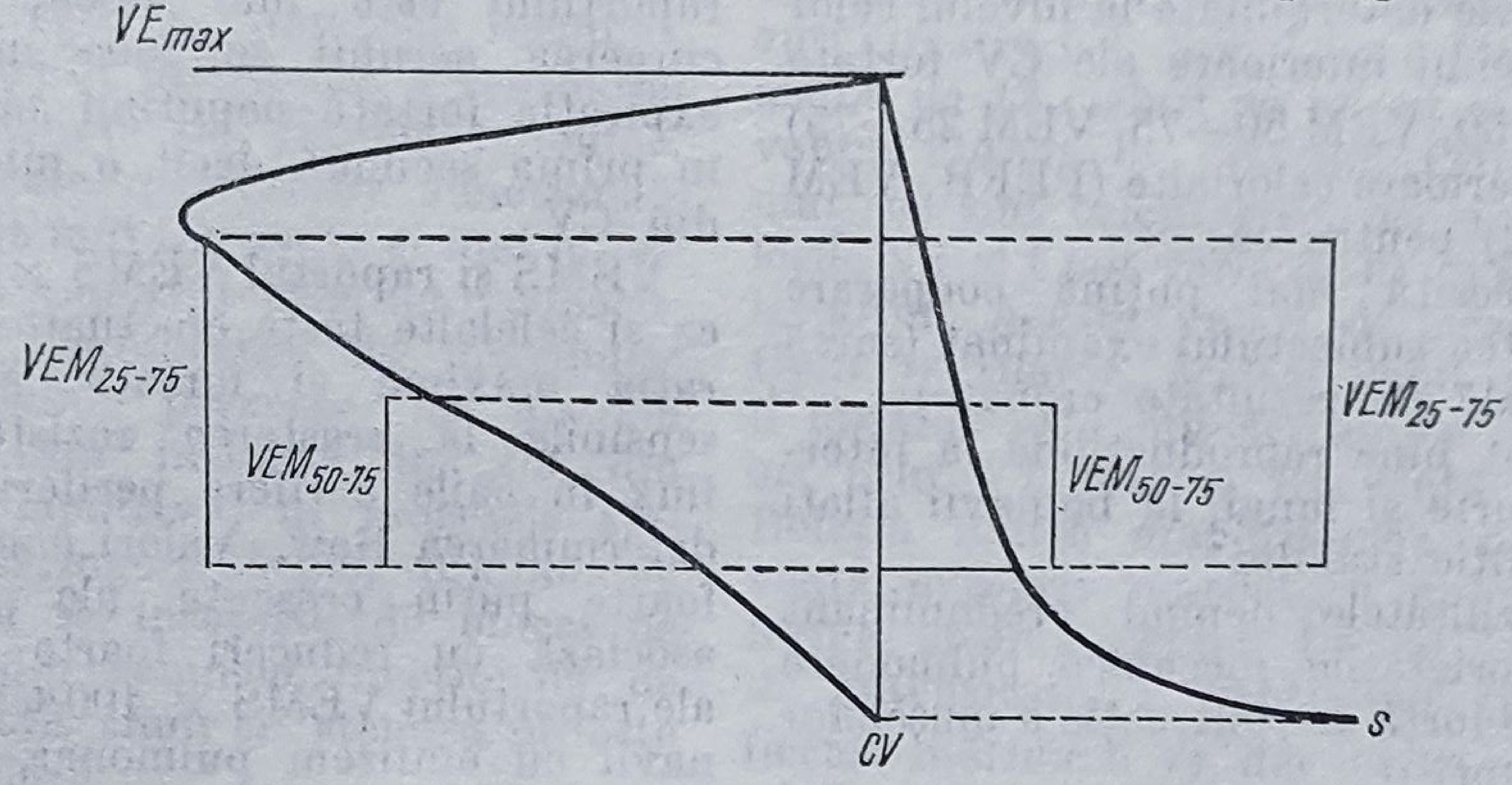


Fig. 31 — Debitele expiratorii medii VEM 50—75 și VEM 25—75 pe expirograma forțată și curba flux-volum corespunzătoare.

Valorile normale ale VEMS se calculează cu ajutorul formulelor de predicție din tabelul II. Ele variază cu sexul, vîrsta și înălțimea la cub. Raportul VEMS × 100 /CV variază cu vîrsta (tabelul II);

— **volumul inspirator maxim pe secundă** (VIMS) este volumul de aer inspirat în prima secundă a unei inspirații maxime și rapide, care urmează unei expirații maxime. În mod normal, VIMS egalează CV. Raportul VEMS/VIMS la normali este 0,8.

C. Debitele expiratorii medii sînt volume expiratorii maxime, măsurate pe spirogramă între anumite limite ale CV forțate și raportate la timpul în care au fost expirate; ele sînt exprimate în $l.min^{-1}$ sau $l.s^{-1}$. Cele mai utilizate sînt:

— debitul expirator mediu între 0,2 și 1,2 l pe curba CV forțate (VEM 0,2—1,2),

— debitul expirator mediu între 25 și 75% CV (VEM 25—75),

— debitul expirator mediu între 50 și 75% CV (VEM 50—75).

Valorile normale ale debitului expirator mediu VEM 25—75 se calculează din formula: 0,847 CV—0,013; media 2,7 $l.s^{-1}$, la adulți.

Interpretarea valorilor anormale ale debitelor ventilatorii determinate prin manevra capacității vitale forțate. În condiții patologice, debitele diminuă, VEMS cu mai mult de 20% din valoarea teoretică, iar raportul VEMS × × 100/CV cu mai mult de 2 abateri standard (9 unități), față de media corespunzătoare grupei de vîrstă căreia îi aparține bolnavul. Debitele expiratorii maxime instantanee trebuie să scadă cu de două ori abaterea standard pentru a putea fi considerate patologice, iar în ceea ce privește debitele expiratorii medii limitele dintre normal și patologic sînt mai puțin bine precizate.

Scăderea debitelor expiratorii — cînd mușchii ventilatori se contractă normal — poate fi determinată de creșterea rezistenței la flux în căile aerifere sau de micșorarea reculului elastic pulmonar, dar nici unul dintre debi-

tele ventilatorii măsurate în expirație forțată nu poate discrimina între aceste două cauze. Diminuarea valorii oricăruia dintre ele indică doar îngreunarea curgerii aerului, dar nu poate să specifice defectul cauzal.

Debitele determinate la nivelul celor două treimi inferioare ale CV forțate (V̇Emx 50, VEM 50—75, VEM 25—75) sînt superioare celorlalte (PEFR, VEM 0,2—1,2) pentru că:

— necesită mai puțină cooperare din partea subiectului examinat (sursă potențială de rezultate eronate);

— sînt bine reproductibile la intervale scurte și lungi, la bolnavii aflați în condiție stabilă;

— rezultatele depind predominant de proprietățile mecanice pulmonare și nu de forța de contracție a mușchilor ventilatori[1];

— decelează alterări obstructive discrete.

În treimea superioară a CV forțate debitele depind de efortul ventilator depus de subiectul examinat și sînt sensibile la variațiile rezistenței căilor aerifere extratoracice. VEMS deține o poziție intermediară între cele două categorii de teste.

Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) depinde, ca valoare absolută, de mărimea CV. În anumite condiții patologice, VEMS poate scădea paralel cu CV, raportul VEMS × × 100/CV menținîndu-se în limite normale; scăderea VEMS este generată în această situație de aceiași factori care determină și reducerea CV. Dar VEMS poate scădea și independent de CV și în aceste cazuri raportul VEMS × 100/CV diminuă. Scăderea raportului semnalează existența unui proces obstructiv, îngustarea lumenului căilor aerifere putînd fi provocată de procese parietale ori intralumenale (bronșită) sau de alterarea aparatului de susținere a conductelor odată cu reducerea reculului elastic pulmonar (emfizem).

Diminuarea raportului traduce încetinirea fluxului de aer: cu cît valoarea raportului este mai mică, cu atît curgerea aerului se face mai lent, expirația forțată neputînd să elimine în prima secundă decît o mică parte din CV.

VEMS și raportul VEMS × 100/CV, ca și celelalte teste efectuate în expirația maximă și forțată, sînt mai sensibile la creșterea rezistenței la flux în căile aerifere periferice decît determinarea Raw. Valori normale ori foarte puțin crescute ale Raw se asociază cu reduceri foarte marcate ale raportului VEMS × 100/CV la bolnavii cu emfizem pulmonar, la care căile aerifere periferice sînt supuse la compresiune dinamică în cursul manevrelor de expirație forțată, în timp ce în ventilația calmă calibrul lor se comportă normal. Trebuie precizat însă că VEMS și raportul VEMS × × 100/CV nu „măsoară" calibrul căilor aerifere la nivelul stenozei și cu atît mai puțin îngustarea căilor distale, ambii indici fiind influențați atît de creșterea rezistenței în conductele alterate de boală, cît și de compresiunea căilor aerifere situate central față de punctul de presiuni egale. Mai mult, alterări ale elasticității conductelor aerifere din segmentul central pot determina deplasarea PPE către periferie, iar alungirea segmentului comprimabil intensifică reducerea VEMS provocată de alterările structurale din sectorul periferic.

Sensibilitatea VEMS și a raportului VEMS × 100/CV pentru diagnosticul tulburărilor obstructive este inferioară V̇Emx 50, VEM 50—75 și VEM 25—75. Valoarea VEMS poate uneori să apară normală, pentru că volumul mare de aer expirat la debitul maxim de vîrf poate compensa reducerea de

[1] Înregistrări de bucle flux-volum efectuate la eforturi ventilatorii diferite demonstrează valori variabile de PEFR, dar suprapunere aproape perfectă în domeniul celor 2/3 inferioare ale CV.

volum asociată cu scăderea debitului în cele 2/3 inferioare ale CV; în schimb, $\dot{V}$Emx 50 apare diminuat.

În procesele obstructive ale căilor aerifere mijlocii și mici, diminuarea raportului VEMS $\times$ 100/CV se însoțește de creșterea volumului rezidual, de tulburări de distribuție a ventilației și de anomalii ale gazelor sanguine. Toate aceste perturbări funcționale sînt cu atît mai frecvente și mai intense, cu cît raportul este mai coborît. Sub 50%, tulburările de distribuție sînt totdeauna prezente, iar hipoxia arterială este întîlnită în 2/3 din cazuri; dimpotrivă, în procesele stenozante laringo-traheale, diminuarea VEMS nu se însoțește de obicei de niciunul din semnele funcționale de mai sus, atît timp cît stenoza nu este foarte strînsă.

Volumul inspirator maxim pe secundă (VIMS) scade mult în stenozele centrale fixe și în cele variabile extratoracice.

II. Ventilația/minut ($\dot{V}$E) — cantitatea de aer care pătrunde sau iese din plămîni într-un minut — se exprimă în $l \cdot min^{-1}$ (corectați BTPS). $\dot{V}$E se poate determina la activități de intensitate diferită a pompei pulmonare și anume în repaus, în eforturi musculare de putere diferită sau în condițiile unui efort ventilator maxim.

Ventilația de repaus/minut ($\dot{V}$E repaus) măsoară cantitatea totală de aer inspirat ori volumul total de aer expirat în decurs de un minut, în condiții de ventilație spontană, în repaus muscular.

Mărimea ventilației/minut este definită de nivelul actual al proceselor metabolice. Relația cu consumul de O_2 ($\dot{V}o_2$) este:

$$\dot{V}/\dot{V}o_2 = 28 \pm 3$$

deci se ventilează 28 ml de aer pentru un ml de O_2 preluat de sînge din aerul alveolar. Raportul $\dot{V}/\dot{V}o_2$ se numește *echivalent ventilator al oxigenului* sau *ventilație specifică*.

Ventilația/minut este produsul dintre volumul curent mediu și frecvența ventilației pe minut: $\dot{V} = VT \times f$. Un adult normal, în repaus, ventilează aproximativ $6\ l \cdot min^{-1}$, cu o frecvență medie de 12 cicluri pe minut și cu un volum curent de 500 ml. Cifrele de mai sus sînt orientative, deoarece valorile VT și f pot varia de la un subiect la altul. Aceste valori definesc însă tipul ventilator, același debit putînd fi obținut prin mișcări ample și rare ori prin VT mic și frecvență mare. Relația dintre amplitudinea și frecvența mișcării ventilatorii îmbracă o formă optimă pentru fiecare treaptă de intensitate a ventilației (pentru fiecare mărime a $\dot{V}$), dar forma optimă variază de la un individ la altul. Tipul ventilator depinde de proprietățile mecanice ale aparatului toraco-pulmonar. Informațiile mecanice plecate de la receptorii de distensie din sacii alveolari și din pleură sînt integrate stimulului respirator la nivelul bulbului, de unde pornește comanda pentru ventilația necesară cu o anumită valoare a VT și a f (vezi capitolul „Reglarea ventilației").

Ventilația/minut crește cu metabolismul celular, iar în efortul muscular cu puterea acestuia. Relația dintre ventilația/minut și consumul de O_2/minut este liniară pînă la $\dot{V}$E de $50\ l \cdot min^{-1}$, după care devine hiperbolică (fig. 32). La puterea maximă suportată (PMS), $\dot{V}$E poate atinge $140\ l \cdot min^{-1}$, iar în hiperventilația voluntară de scurtă durată (10 s) au fost înregistrate valori de pînă la $200\ l \cdot min^{-1}$. Creșterea ventilației/minut se realizează prin augmentarea VT și a f, cele două variabile crescînd paralel pînă la o anumită valoare a frecvenței, dincolo de care VT scade, dar ventilația/minut continuă să crească, pînă cînd scăderea progresivă a VT anulează efectul de creștere a frecvenței.

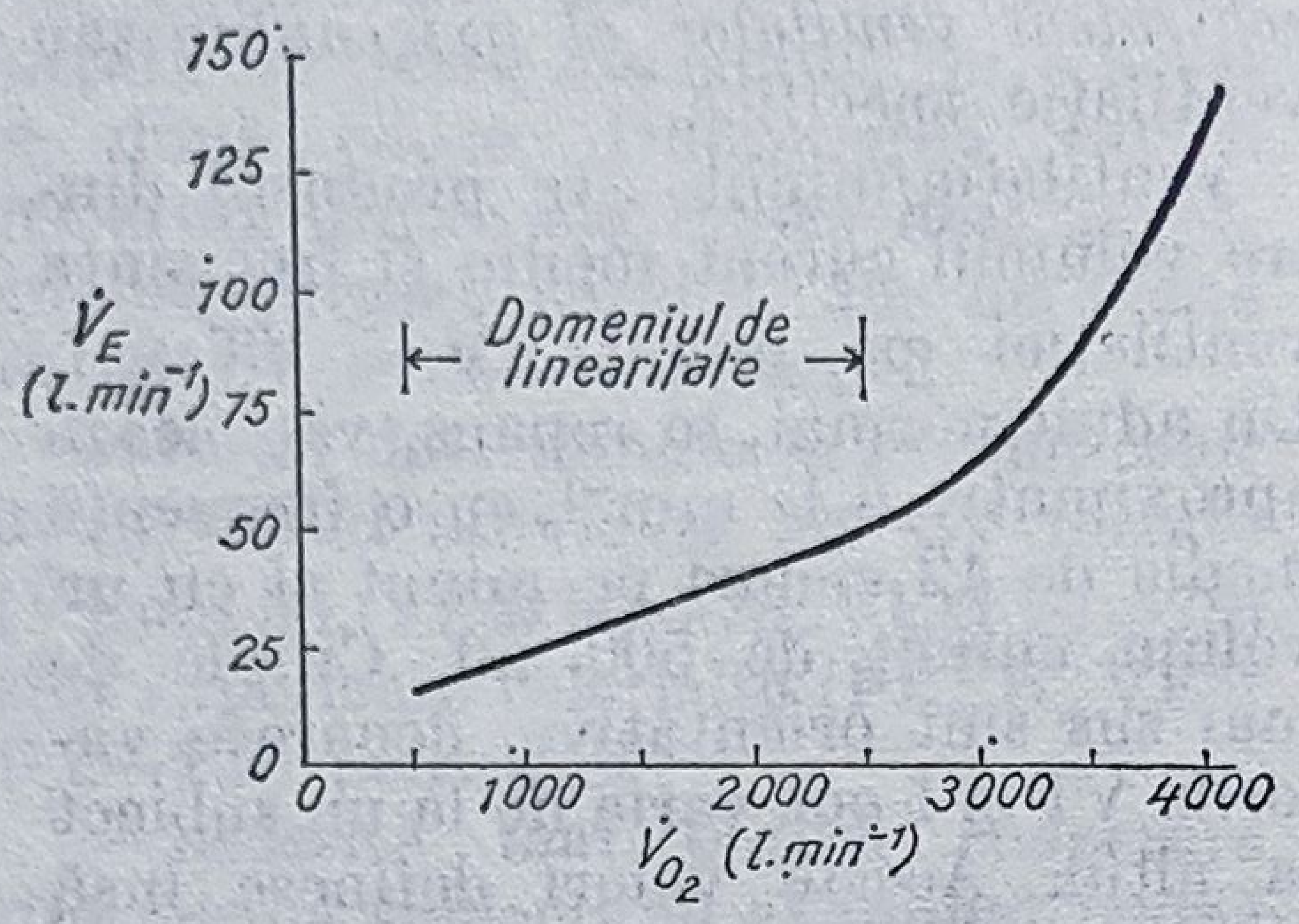


Fig. 32 — Relaţia dintre ventilaţia/minut şi consumul de O_2 pe minut la efortul muscular.

Ventilaţia maximă (V̇mx) este valoarea limită pînă la care poate creşte ventilaţia/minut, cînd subiectul ventilează cît poate de adînc şi de rapid (25). V̇mx astfel definită se mai numeşte şi ventilaţie maximă directă (V̇mx dir). La adultul normal, V̇mx dir este realizată la o frecvenţă optimă de 80—90 cicluri/minut, cu un volum curent de 37% din capacitatea vitală.

V̇mx variază de la individ la individ cu sexul, vîrsta, mărimea plămînului (apreciată indirect din înălţimea corpului). Valoarea maximă a presiunii care generează fluxul de aer este un alt determinant; la adultul tînăr presiunea motrice maximă în expiraţie atinge 140 mm Hg, iar în inspiraţie 80% din această valoare.

Variaţiile la acelaşi individ, ca şi cele interindividuale sînt mai mari decît la celelalte teste ventilatorii, în bună parte pentru că V̇mx este greu de efectuat. Cooperarea persoanei examinate nu se obţine totdeauna cu uşurinţă, mulţi subiecţi nu pot executa cicluri ventilatorii maxime şi frecvente timp de 15 secunde; forţa musculară influenţează foarte mult rezultatele, ca de altfel şi caracteristicile dinamice ale aparatelor folosite la măsurarea V̇mx. Valorile normale se calculează cu ajutorul formulelor:

— bărbaţi: V̇mx = (134 × înălţimea în m) — (1,26 × vîrsta) — 21,4

— femei: V̇mx = 150 — (0,84 × vîrsta).

V̇mx dir nu reprezintă limita superioară pe care o poate atinge ventilaţia/minut în cursul unui efort muscular de putere maximă, pentru că limitarea VE la efort survine cu mult înainte, datorită creşterii excesive a travaliului ventilator, adevăratul factor limitant al adaptării ventilaţiei la solicitările metabolice suplimentare.

Dificultatea de a obţine valori reproductibile ale V̇mx dir a condus la calcularea indirectă a V̇mx, plecînd de la valoarea VEMS:

$$\dot{V}mx \text{ indir} = VEMS \times 30.$$

Valorile normale ale ventilaţiei maxime indirecte se calculează după formula:

$$\dot{V}mx \text{ indir} = CV \text{ teoretică} \times 30 \times VEMS \times 100/CV \text{ teoretic.}$$

Cunoscînd ventilaţia/minut în repaus şi ventilaţia maximă se poate calcula *rezerva ventilatorie* prin formula:

$$RV = \frac{\dot{V}mx - VErepaus}{\dot{V}mx} \times 100$$

Valoarea normală depăşeşte 90%.

O altă modalitate de a evalua rezervele ventilatorii disponibile la un anumit subiect este compararea buclei flux-volum în repaus cu cea obţinută în expiraţia forţată, ori — şi mai bine — în cursul unui efort muscular de mare intensitate. Din fig. 33 rezultă că subiectul îşi poate creşte considerabil nu numai volumul curent, dar şi debitul instantaneu; valoarea PEFR nu este însă atinsă în cursul ventilaţiei de efort, poate numai în tuse.

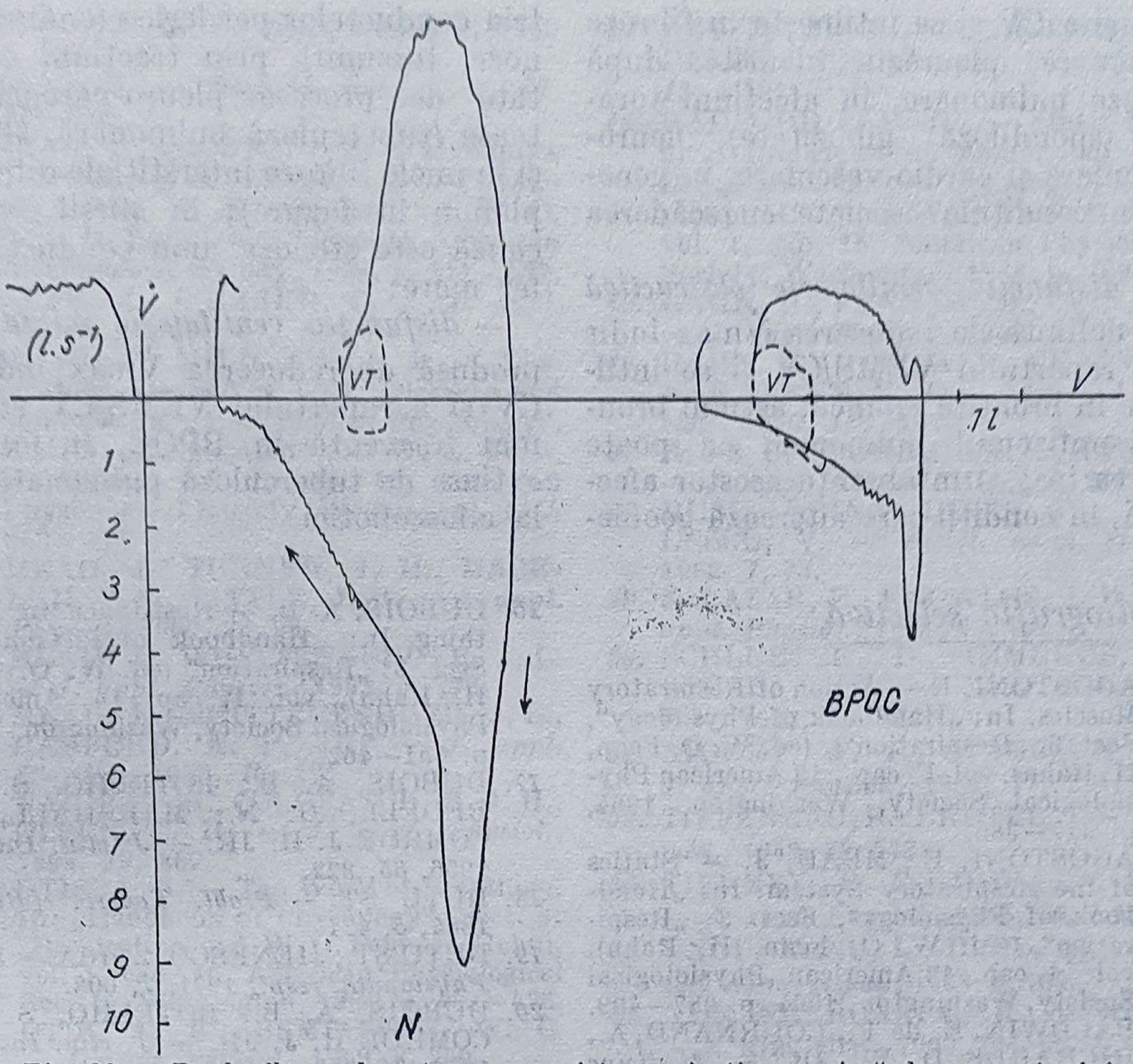


Fig. 33 — Bucla flux-volum în repaus și în expirația maximă la normal și în BPOC. Compararea *VT* și $\dot{V}$ în cele două condiții permite să se aprecieze rezervele ventilatorii disponibile.

Interpretarea valorilor anormale ale $\dot{V}mx$

Scăderea $\dot{V}$mx, considerată patologică dacă este mai mare de 20% din valoarea teoretică, poate fi determinată de:

— diminuarea capacității vitale și/sau

— creșterea rezistenței la flux în căile aerifere.

CV, VEMS și $\dot{V}$mx alcătuiesc bateria de teste ventilatorii de rutină. Modificările acestor trei teste permit diferențierea celor trei tipuri de disfuncție ventilatorie (fig. 34);

— *disfuncția ventilatorie restrictivă* este caracterizată prin reducerea $\dot{V}$max

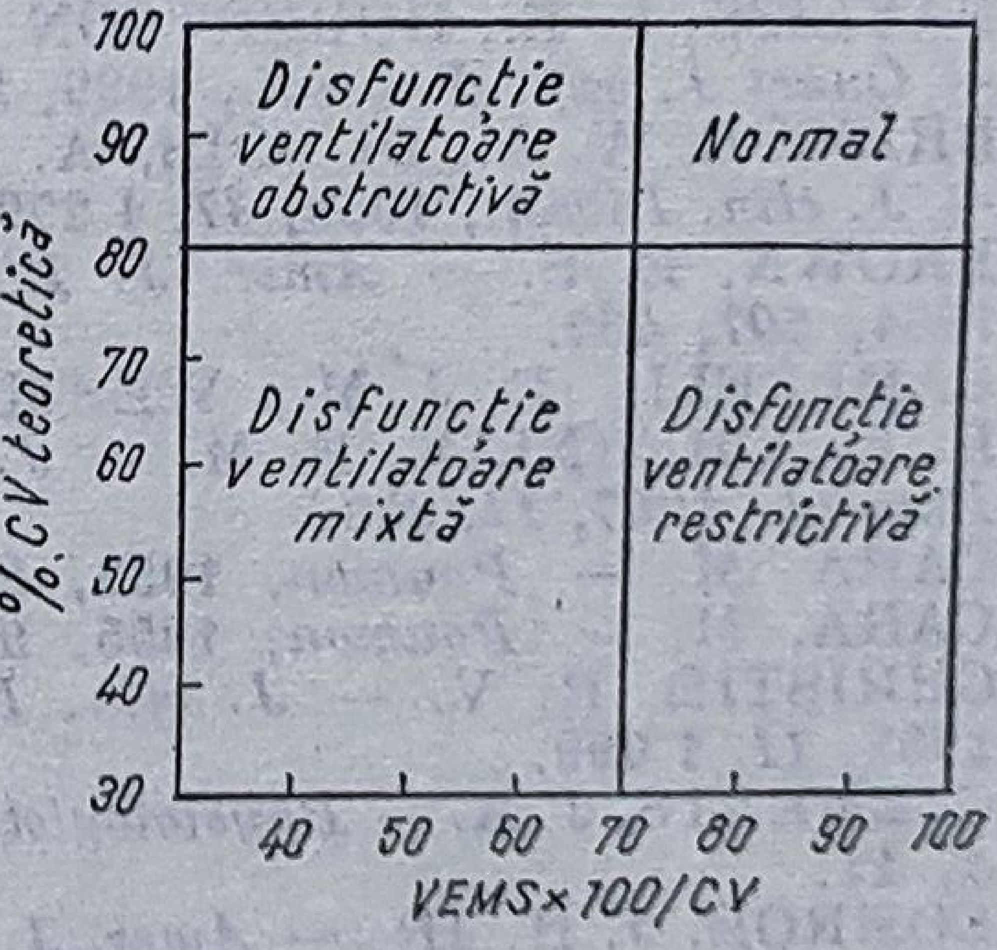


Fig. 34 — Diagnosticul disfuncțiilor ventilatorii din valoarea procentuală a *CV* și din raportul *VEMS × 100/CV*.

indir şi a CV şi se întîlneşte în fibroze pulmonare, pleurezii, pleurite, după exereze pulmonare, în afecţiuni toracice (spondiloză, gibozitate), neuromusculare şi cardio-vasculare, în general în condiţiile asociate cu scăderea CV;

— *disfuncţia ventilatorie obstructivă* este definită de reducerea $\dot{V}$max indir şi a raportului VEMS/CV şi se întîlneşte în bronşita cronică, astmul bronşic, emfizemul pulmonar; ea poate apărea însă şi în absenţa acestor afecţiuni, în condiţii care alterează geometria conductelor periferice (cuduri, stenoze, torsiuni), prin tracţiuni exercitate de procese pleuro-parenchimatoase (tuberculoză pulmonară, silicoză şi în unele fibroze interstiţiale difuze — plămîn în fagure); în sfîrşit, o altă cauză este stenoza unui conduct aerifer mare;

— *disfuncţia ventilatorie mixtă* este produsă de reducerea $\dot{V}$max indir, a CV şi a raportului VEMS/CV şi este mai frecventă în BPOC, în formele extinse de tuberculoză pulmonară sau la cifoscoliotici.

Bibliografie selectivă

1. AGOSTONI, E. — Action of Respiratory Muscles. In: „Handbook of Physiology", Sect. 3: „Respiration", (ed. W. O. Fenn, H. Rahn), vol. I, cap,. 12 American Physiological Society, Washington, 1964, p. 377—386.
2. AGOSTONI, E., MEAD, J. — Statics of the Respiratory System, In: „Handbook of Physiology", Sect. 3: „Respiration", (ed. W. O. Fenn, H. Rahn), vol. I, cap., 13 American Physiological Society, Washington, 1964, p. 387—409.
3. BALDWIN, E. de F., COURNAND, A., RICHARDS D. W. JR. — *Medicine (Baltimore)*, 1948, *27*, 243.
4. BALDWIN, E. de F., COURNAND, A., RICHARDS D. W. JR. — *Medicine, (Baltimore)*, 1949, *28*, 1; *28*, 201.
5. BAYLISS, L. E., ROBERTSON G. W. — *Quart J. exp. Physiol.*, 1939, *29*, 27.
6. BRISCOE, W. A., DUBOIS, A. B. — *J. clin. Invest.*, 1958, *37*, 1 279.
7. BROWN, E. S. — *Amer. J. Physiol.*, 1964, *207*, 402.
8. CAMPBELL, E. J. M., WESTLAKE, E. K., CHERNIAK, R. M. — *J. appl. Physiol.*, 1957, *11*, 303.
9. CARA, M. — *Poumon*, 1953, *9*, 371.
10. CARA, M. — *Poumon*, 1955, *9*, 969.
11. CHRISTIE, R. V. — *J. clin. Invest.*, 1932, *11*, 1 099.
12. CLEMENTS, J. A. — *Physiologist*, 1962, *5*, 11.
13. COMROE, J. H. JR. — *Amer. J. Med.*, 1951, *10*, 356.
14. DARLING, R. C., COURNAND, A., RICHARDS D. W. JR. — *J. clin. Invest.*, 1940, *19*, 609.
15. DAYMAN, H. — *J. clin. Invest.*, 1951, *30*, 1 175.
16. DUBOIS, A. B. — Resistance to Breathing. In: „Handbook of Physiology", Sect. 3: „Respiration" (ed. W. O. Fenn H. Rahn), vol. I, cap. 16, American Physiological Society, Washington, 1964, p. 451—462.
17. DUBOIS, A. B., BOTELHO, S. Y., BEDELL, G. N., MARSHALL, R. COMROE J. H. JR. — *J. clin. Invest.*, 1956, *35*, 322.
18. DUŢU ŞT. — *Probl. Tuberc. (Buc.)*, 1964, *5*, 471.
19. DUŢU ŞT., JIENESCU, ZOICA — *Bull. Physiopath. resp.*, 1971, *7*, 603.
20. DUBOIS, A. B., BOTELHO, S. Y., COMROE H. J. JR. — *J. clin. Invest.*, 1956, *35*, 327.
21. EVEN, PH. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1970, *34*, 917.
22. FENN, W. O. — Introduction to Mechanics of Breathing. In: „Handbook of Physiology", Sect. 3: „Respiration" (ed. W. O. Fenn, H. Rahn), vol. I, cap. 10, American Physiological Society, Washington, 1964, p. 357—362.
23. FISHER, M. J., WILSON, M. F., WEBER, K. C. — *Resp. Physiol.*, 1970, *10*, 159.
24. FRY, D. L., HYATT, R. E. — *Amer. J. Med.*, 1960, *29*, 672.
25. GILSON, J. G., HUGH-JONES, P. — *Clin. Sci.*, 1949, *7*, 185.
26. HELLIESEN, P. J., COOK, C. D., FRIEDLANDER, L., AGATHON, S. — *Pediatrics*, 1958, *22*, 80.
27. JOUASSET, D. — *Poumon*, 1960, *10*, 1 145.
28. MACKLEM, P. T. — *Physiol. Rev.*, 1971, *51*, 2, 368—436.
29. MACKLEM, P. T., MEAD, J. — *J. appl. Physiol.*, 1967, *22*, 395.
30. MARSHALL, R., DUBOIS, A. B. — *Clin. Sci.*, 1956, *15*, 161.

31. MEAD, J. — *J. appl. Physiol.*, 1960 *15*, 325.
32. MEAD, J. — *Physiol. Rev.*, 1961, *41*, 281—330.
33. MEAD, J., AGOSTONI, E. — Dynamics of Breathing. In: „Handbook of Physiology", Sect. 3: „Respiration" (ed. W. O. Fenn, H. Rahn), vol. I, cap. 14, American Physiological Society, 1964, p. 411—427.
34. MEAD, J., COLLIER, C. — *J. appl. Physiol.*, 1959, *14*, 669.
35. MEAD, J., MILIC-EMILI, J. — Respiratory Mechanics with Glossary and Symbols. In: „Handbook of Physiology", Sect. 3: „Respiration" (ed. W. O. Fenn, H. Rahn), vol. I, cap. 11, American Physiological Society, Washington, 1964 363—376.
36. MEAD, J., TURNER, J. M., MACKLEM, P. T., LITTLE, J. B. — *J. appl. Physiol.*, 1967, *22*, 95.
37. MEAD, J., WHITTENBERGER, J. L. — *J. appl. Physiol.*, 1953, *5*, 779.
38. MEAD, J., WHITTENBERGER, J. L., RADFORD, E. P. JR. — *J. appl. Physiol.*, 1957, *10*, 191.
39. NADEL, J. A., COLEBATCH, H. J. H., OLSEN, C. R. — *J. appl. Physiol.*, 1964, *19*, 387.
40. OTIS, A. B. — The Work of Breathing. In: „Handbook of Physiology", Sect. 3: „Respiration" (ed. W. O. Fenn, H. Rahn), vol. I, cap. 16, American Physiological Society, Washington, 1964, p. 463—476.
41. OTIS, A. B., BEMBOWER, W. C. — *J. appl. Physiol.*, 1949, *2*, 300.
42. PATTLE, R. E. — *Physiol. Rev.*, 1965, *45*, 48.
43. PETIT, J. M., MILIC-EMILI, G. DELHEZ, L. — *J. appl. Physiol.*, 1960 *15*, 1 101.
44. RADFORD E. P. JR. — Static Mechanical Properties of Mammalian Lungs. In: „Handbook of Physiology", Sect. 3: „Respiration" (ed. W. O. Fenn, H. Rahn), vol. I, cap. 15, American Physiological Society, Washington, 1964, p. 429—450.
45. RAHN, H., FENN, W. O., OTIS, A. B. — *J. appl. Physiol.*, 1949, *1*, 725.
46. RAHN, H., OTIS, A. B., CHADWICK, K. E., FENN, W. O. — *Amer. J. Physiol.*, 1946, *146*, 161.
47. ROSS, B. B., GRAMIAK, E., RAHN, H. — *J. appl. Physiol.*, 1955, *8*, 264.
48. RUSU, DOINA, DUȚU, ȘT., VASILESCU, V. — *Fiziol. norm. și pat.*, 1968, *1*, 73.
49. SALAZAR, E., KNOWLES, J. H. — *J. appl. Physiol.*, 1964, *19*, 97.
50. SCHLUETER, D., IMMEKUS, J., STEAD, W. W. — *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1967, *96*, 656.
51. STOREY, W. F., STAUB., N. C. — *J. appl. Physiol.*, 1962, *17*, 391.
52. TIFFENEAU, R., DRUTEL, P. — *Paris méd.*, 1949, *39*, 543.
53. TIERNEY, D. F., JOHNSON, R. P. — *J. appl. Physiol.*, 1965, *20*, 1 253.
54. UNGUREANU, L., DUȚU, ȘT. — *Fiziol. norm. și pat.*, 1968, *2*, 137.
55. VON NEERGAARD, K., WIRZ, K. — Z. klin. Med., 1927, *105*, 35.
56. WIDDICOMBE, J. G., NANDEL, J. A. — *J. appl. Physiol.*, 1963, *18*, 863.

CIRCULAȚIA PULMONARĂ

Plămînii, asemănător ficatului, au două sisteme de irigație, care, separate la origine, contractă apoi numeroase conexiuni.

Circulația bronșică derivă din circulația sistemică, irigă bronhiile și bronhiolele, formează *vasa vasorum* ale arterelor pulmonare și vasele nervilor care deservesc plămînii. În sistemul vascular bronșic presiunea arterială este de 4—5 ori mai mare decît cea din sistemul funcțional pulmonar. Cele două sisteme vasculare sînt legate la mai multe niveluri, existînd comunicări libere între capilare, care pot drena sîngele fie în sistemul venos sistemic prin vena azigos, fie în atriul stîng prin venele pulmonare (sîngele venos provenit din primele 1—2 diviziuni bronșice este drenat în atriul drept, iar căile aerifere mai periferice își drenează sîngele în atriul stîng prin anastomoze cu venele pulmonare). Sîngele venos bronșic ce ajunge în fluxul venos pulmonar reprezintă în condiții fiziologice aproximativ 1—2% din debitul cardiac.

Comunicările la nivel capilar între circulația bronșică și cea pulmonară reprezintă un șunt potențial care poate intra în funcțiune cînd crește presiunea în atriul drept sau stîng, evitînd creșterea presiunii din capilarele pulmonare prin drenarea sîngelui de partea unde presiunea este mai scăzută (3).

Volumul sanguin șuntat poate crește foarte mult în condiții patologice, ca de exemplu, în absența congenitală a unei părți a arborelui arterial pulmonar sau după ocluzii arteriale pulmonare în vasoconstricția hipoxică a arteriolelor pulmonare sau după distrugerea unei părți importante a patului vascular pulmonar (emfizem) (8); de asemenea trebuie menționat că fluxul arterial bronșic, care primește obișnuit aproximativ 2% din debitul cardiac, în bronșitele cronice este mult intensificat, putînd ajunge la valori de 10 ori mai mari decît cele normale.

Circulația pulmonară reprezintă circulația funcțională a plămînilor și are rolul de a realiza un contact optim între sîngele din capilarele pulmonare, cu conținut scăzut de O_2 și cu o cantitate crescută de CO_2 și aerul alveolar, în care concentrația O_2 este mare și cea a CO_2 este minimă. Sîngele din circulația pulmonară irigă segmentele inferioare ale căilor aerifere la nivelul cărora au loc schimburile gazoase. Circulația pulmonară mai deține însă și alte funcții importante și în primul rînd pe aceea de rezervor sanguin, în condiții obișnuite capacitatea vaselor pulmonare fiind de aproximativ 600 ml (a 10-a parte din aceea a patului vascular sistemic), din care 100 ml se află în capilare și restul în vasele mari și, în special, în venele pulmonare. Aceste vase pot fi considerate ca anexe ale atriului stîng, putînd descărca o cantitate crescută de sînge în cordul stîng, menținînd astfel nemodificat debitul acestuia, chiar și atunci

cînd frecvenţa ventriculară diminuă, sau mărindu-şi capacitatea în dilataţia cordului stîng. Circulaţia pulmonară mai deţine şi rolul de filtru sanguin, oprind la nivelul vaselor mici embolusuri care altfel ar ajunge în circulaţia sistemică, cu posibilitatea de a bloca vasele unor organe vitale (creier, cord). În sfîrşit, este cunoscută capacitatea circulaţiei pulmonare de a sechestra leucocite în diverse condiţii patologice, dar nu s-a precizat încă importanţa fiziologică a acestui mecanism.

Circulaţia pulmonară — conectată în serie cu aceea sistemică — începe din ventriculul drept de unde pleacă artera pulmonară principală, care, după un traiect scurt (5 cm la om), se divide dînd cîte o arteră pentru fiecare plămîn, iar acestea se subdivid apoi în ramuri din ce în ce mai mici, cu pereţii mai subţiri şi diametrul mai mare comparativ cu cel al vaselor omonime din circulaţia sistemică. Ramificaţiile arterelor pulmonare însoţesc pe cele ale căilor aerifere pînă la nivelul bronhiolelor terminale şi al canalelor alveolare, unde se desfac într-o reţea de capilare care înconjoară alveolele pulmonare. Aceste capilare, avînd raza de 5—7 μ şi lungimea de 350 μ (deci mai groase şi mai scurte decît capilarele din circulaţia sistemică), realizează o reţea atît de densă încît unii autori (11) apreciază că este greşit a se vorbi de o reţea de segmente individuale capilare şi consideră patul capilar pulmonar ca un strat continuu de sînge în continuă mişcare, în interiorul unui spaţiu circumscris de un dublu perete capilar. După ce a străbătut imensa reţea capilară şi s-a oxigenat, sîngele se colectează în venule, situate între lobuli, apoi în vene mai mari şi, în sfîrşit, în cele 4 vene pulmonare care se deschid în atriul stîng.

Circulaţia pulmonară mai este denumită şi mica circulaţie deoarece, din punctul de vedere al organizării sale structurale, apare ca o variantă mai redusă a marii circulaţii, avînd o pompă (ventriculul drept), un sistem distribuitor (arterele şi arteriolele pulmonare), un sistem de schimb (capilarele pulmonare) şi un sistem colector (venulele şi venele pulmonare). Între cele două circulaţii există însă diferenţe funcţionale esenţiale, dintre care cele mai importante sînt următoarele (3):

— circulaţia pulmonară este singurul circuit sanguin de organ care primeşte în întregime debitul cardiac, la fiecare sistolă ventriculul drept expulzînd în mica circulaţie aceeaşi cantitate de sînge pe care ventriculul stîng o aruncă în circulaţia sistemică pentru irigarea tuturor ţesuturilor şi organelor organismului, cu excepţia plămînilor;

— circulaţia pulmonară se desfăşoară la un regim presional scăzut, care la om reprezintă 1/7—1/8 din presiunea prezentă în circulaţia sistemică şi este deabia suficientă ca în ortostatism să ridice sîngele pînă la nivelul regiunilor apicale; patul vascular pulmonar se destinde cu uşurinţă şi de aceea opune o rezistenţă scăzută fluxului sanguin, impunînd ventriculului drept un travaliu mult mai mic comparativ cu cel al ventriculului stîng;

— teritoriul circulator pulmonar este străbătut de sînge în condiţii de repaus în aproximativ 0,7 secunde şi în eforturi intense în 0,3 secunde, timpul de tranzit fiind egal cu cel al circulaţiei sistemice, deşi lungimea vaselor este incomparabil mai redusă în circuitul pulmonar, ca urmare a imensei suprafeţe a patului capilar pulmonar (normal aproximativ 60 m^2 dar în eforturi puternice putînd depăşi 100 m^2);

— circulaţia pulmonară nu este controlată numai de gradientul presional dintre artera pulmonară (ventriculul drept) şi atriul stîng, dar şi de variaţiile fazice ale presiunii intratoracice

ritmate de respirație, care exercită importante influențe asupra vaselor pulmonare cu perete muscular slab dezvoltat;

— circulația pulmonară posedă singurul circuit arterial care transportă sînge cu un conținut ridicat de Hb desaturată; dar existența gradientului presiunilor gazelor de la nivelul interfeței aer-sînge și a suprafeței imense de contact, permite aproape instantaneu realizarea schimburilor gazoase.

Presiuni și rezistențe la nivelul circulației pulmonare. La nivelul vaselor pulmonare acționează trei tipuri diferite de presiuni:

— *presiunea intravasculară absolută* imprimată de sistola ventriculară, mult mai redusă comparativ cu cea din circulația sistemică, are la om următoarele valori: în artera pulmonară presiunea medie variază între 10 și 15 mm Hg, presiunea sistolică fiind de 20—25 mm Hg, iar cea diastolică de 6—12 mm Hg; presiunea diferențială este cuprinsă între 12—15 mm Hg, demonstrînd că artera pulmonară este foarte distensibilă și opune o rezistență scăzută fluxului sanguin; în capilarele pulmonare se admite că presiunea ar avea valori de 6—9 mm Hg și în atriul stîng de numai 5 mm Hg (față de 2 mm Hg în atriul drept). Diferența dintre presiunea de intrare în circuitul pulmonar și cea de ieșire este de aproximativ 10 mm Hg (15—5), comparativ cu 98 mm Hg (100—2) în circulația sistemică.

Circulația pulmonară, la fel ca și cea sistemică, este pulsatilă (mici oscilații fiind înregistrate și în atriul stîng), viteza undei pulsului în artera pulmonară în condiții de normalitate tensională fiind la om de 2 m/sec., iar în condiții de hipertensiune pulmonară putînd ajunge la 4 m/sec., ceea ce indică în aceste condiții o distensibilitate redusă a arterei pulmonare, deoarece viteza pulsului este invers proporțională cu distensibilitatea;

— *presiunea transmurală* este reprezentată de diferența dintre presiunea intravasculară și cea care se exercită din afară asupra pereților vasului respectiv. Astfel, capilarele pulmonare sînt virtual înconjurate de gaz și de aceea pot suferi mari variații de calibru, care pot ajunge pînă la obstrucția lor totală atunci cînd presiunea intraalveolară depășește pe cea intracapilară. Spre deosebire de capilare — vase intraalveolare — , vasele intrapulmonare arteriale sau venoase mai mari, denumite vase extraalveolare, sînt supuse unor variații presionale ritmice, cuprinse între valorile presiunii intraalveolare și cele ale presiunii intrapleurale. În inspirație aceste vase se dilată, din cauză că presiunea din țesutul pulmonar care le înconjoară devine inferioară presiunii din jurul întregului plămîn (presiunii intrapleurale), iar în expirație, plămînii fiind mai puțin tracționați, calibrul vaselor extraalveolare va fi diminuat și, ca urmare, fluxul sanguin va fi redus (12). În sfîrșit, calibrul vaselor mari din apropierea hilului, care sînt total extrapulmonare, este condiționat doar de presiunea intrapleurală;

— *presiunea motrice* reprezintă diferența dintre presiunea dintr-un punct al unui vas și presiunea dintr-un alt punct situat în aval de acesta și este răspunzătoare de curgerea sîngelui între aceste două puncte; dacă ne referim la presiunea sanguină motrice pulmonară totală, ea este diferența dintre presiunea din artera pulmonară și cea din atriul stîng, ținînd seama, bine înțeles, de influențele pe care presiunea gazoasă din interiorul alveolelor le exercită asupra pereților subțiri și, deci, ușor compresibili ai vaselor intraalveolare.

Pe baza faptului că în inspirație fluxul sanguin în ventriculul drept este crescut și, consecutiv, crește și debitul sistolic, s-a presupus că în această fază a ventilației ar fi crescute

atît presiunea pulsului, cît şi fluxul sanguin pulmonar. Dar determinările efectuate au evidenţiat numai creşteri ale fluxului sanguin pulmonar, deoarece tracţiunile exercitate asupra vaselor mari pulmonare de către ţesutul elastic al plămînului produc creşterea capacităţii lor. În schimb, în expiraţie, deşi debitul sistolic al ventriculului drept este mai redus, capacitatea patului vascular pulmonar fiind diminuată, creşte presiunea în artera pulmonară: de asemenea, în expansiuni pulmonare maxime sau în timpul manevrei Valsalva, presiunea în arterele pulmonare creşte foarte mult, vasele respective fiind comprimate de presiunea crescută din jurul lor.

Capacitatea crescută a patului vascular pulmonar în timpul inspiraţiei diminuă fluxul sanguin din atriul stîng şi, ca urmare, scade debitul sistolic al ventriculului stîng. Dar după cîteva sistole ale ventriculului drept se umple patul vascular pulmonar dilatat şi sîngele este pompat din nou în cantităţi crescute în cordul stîng, crescînd debitul sanguin aortic. În expiraţie modificările se inversează: capacitatea patului vascular pulmonar fiind diminuată, o cantitate mai mare de sînge va fi împinsă în cordul stîng, crescînd debitul sistolic. Modificările hemodinamice pulmonare ritmate de respiraţie se vor repercuta şi asupra nivelului presiunii arteriale sistemice, care începe să scadă la începutul inspiraţiei, atinge valorile cele mai scăzute la sfîrşitul acestei faze, apoi începe să crească, atingînd nivelul maxim spre sfîrşitul expiraţiei. Aceste variaţii presionale, denumite undele Traube-Hering, au ca mecanism de producere nu numai modificările mecanice menţionate, dar şi iradierea excitaţiei în timpul inspiraţiei din centrul respirator spre centrul cardio-vascular bulbar, precum şi influenţe preso- şi chemoreceptoare de la nivelul vaselor (3).

Presiunile din circulaţia pulmonară suferă importante modificări în condiţii patologice pulmonare sau extrapulmonare. Astfel, la bolnavii cu stenoză mitrală toate presiunile vasculare sînt crescute, presiunea din artera pulmonară principală putînd ajunge la 30 mm Hg, cea capilară la 21—33 mm Hg şi cea din urechiuşa stîngă la 21 mm Hg, dar presiunea motrice totală nu se modifică (30—21=9 mm Hg); presiunea intracapilară fiind apropiată de valoarea presiunii coloidosmotice, orice creştere suplimentară a ei poate duce la constituirea unui edem pulmonar. La bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară primitivă aterosclerotică presiunea medie în artera pulmonară poate ajunge chiar la 90 mm Hg, dar presiunea în capilarele pulmonare şi în urechiuşa stîngă poate fi normală, iar presiunea motrice totală este foarte crescută (90—5=85 mm Hg), din cauza strîmtorării lumenului arteriolar. În asemenea condiţii nu există pericolul unui edem pulmonar, în schimb, suprasolicitarea intensă a ventriculului drept poate determina hipertrofia şi apoi dilataţia sa cu insuficienţă cardiacă consecutivă (1).

Rezistenţa vasculară pulmonară opusă fluxului sanguin într-un segment sau în întreg patul vascular pulmonar este cauza diminuării progresive a presiunii de la nivelul celei de intrare la al celei de ieşire din circuitul pulmonar şi depinde, atît de anumite proprietăţi ale sîngelui (viscozitate şi densitate), cît şi de lungimea şi suprafaţa de secţiune a patului vascular. Dar, deoarece relaţia presiune-flux nu este o linie dreaptă, factorii de care depinde rezistenţa vasculară sînt mai complecşi. Pentru a obţine rezultate interpretabile, patul vascular trebuie perfuzat în stare bazală şi la aceeaşi presiune, în timp ce se măsoară fluxul, sau la acelaşi flux în timp ce se măsoară presiunea (3). Dificultăţi în măsurarea variaţiilor rezistenţei vas-

culare pulmonare mai creiază şi diferenţele dintre presiunile şi fluxul din teritoriul pulmonar şi cele din circulaţia sistemică; deşi un volum identic de sînge perfuzează ambele circuite, scăderea presiunii din artera pulmonară pînă în atriul stîng este doar de 1/5 din gradientul existent între presiunea aortică şi cea din atriul drept, deosebire datorată rezistenţei diferite a arteriolelor din cele două circulaţii. Tonusul scăzut al vaselor mici pulmonare şi distensibilitatea mare a patului vascular fac ca volumul sanguin conţinut în plămîni să poată avea mari variaţii, doar pe baza destinderii pasive a patului vascular.

Calcularea rezistenţei vasculare se face, asemănător rezistenţei opuse fluxului de aer în conductele aerifere, prin analogie cu legea Ohm pentru circuitele electrice, pe baza următoarei formule:

$$R = \frac{\text{Gradientul de presiune arterială medie (mmHg)}}{\text{Debitul sanguin (ml s}^{-1}\text{)}}$$

Rezistenţa vasculară pulmonară normală, calculată pe baza acestei formule, are la om valoarea de (15—5/6) = 1,7 mm Hg/litru/minut, sau altfel exprimată aproximativ 100 dine. sec. cm^{-5}, deci, aproximativ 1/10 din valoarea rezistenţei vasculare din circulaţia sistemică. Această caracteristică este consecinţa faptului că vasele circulaţiei pulmonare nu au o tunică musculară suficient de dezvoltată ca să opună rezistenţă la distensie şi, de aceea, dacă ceilalţi factori hemodinamici rămîn egali şi nemodificaţi, modificările rezistenţei vasculare pulmonare se realizează mai ales datorită variaţiilor suprafeţei de secţiune a patului vascular. Astfel, scăderile rezistenţei vasculare pulmonare, instalate ca urmare a creşterii relativ mari a presiunii intravasculare (arteriale sau venoase), se produc predominant prin distensia unor segmente capilare şi/sau prin deschiderea unui număr mai mare de capilare (recrutare), în condiţii normale la presiuni scăzute de perfuzie unele capilare fiind închise sau insuficient irigate. Un alt factor important de care depinde rezistenţa vasculară pulmonară este volumul plămînilor, calibrul vaselor extraalveolare crescînd şi, deci, rezistenţa vasculară diminuînd prin expansiunea plămînului (inspiraţie) şi, din contra, calibrul diminuînd şi rezistenta crescînd ca urmare a retracţiei dispozitivelor musculo-elastice din pereţii lor (expiraţie), în timp ce vasele mici intraalveolare suferă modificări de sens invers, datorită variaţiilor ritmice ale presiunii intraalveolare. În sfîrşit, mai rar, modificările rezistenţei vasculare pulmonare sînt consecinţa unor variaţii active ale tonusului vascular, excitaţia simpaticului, epinefrina, norepinefrina, angiotensina, serotonina, histamina, anumite amine vasopresoare şi hipoxia determinînd vasoconstricţie pulmonară, iar acetilcolina şi izoproterenolul efecte inverse.

Sediul modificării rezistenţei vasculare pulmonare se poate preciza prin calcularea separată, urmată de compararea valorilor indicelui rezistenţei vasculare pulmonare totale (IRVPT) şi a indicelui rezisteţei arteriolare pulmonare (IRAP), primul exprimînd rezistenţa opusă de întregul pat vascular de la artera pulmonară la ventriculul stîng, iar cel de al doilea rezistenţa segmentului vascular dintre artera pulmonară şi una din venele pulmonare, cuprinzînd deci rezistenţa opusă fluxului sanguin în precapilare, capilare şi postcapilare.

IRVPT se calculează pe baza presiunii arteriale pulmonare medii ($P\bar{a}P$) şi a debitului cardiac ($\dot{Q}$) prin formula: $P\bar{a}P$ (mm Hg) × 60 × 1 330/$\dot{Q}$ (ml. min^{-1})/suprafaţă corporală (m^2) (1 330

este un factor introdus în formulă pentru a converti presiunea din mm Hg în dine/cm^2).

IRAP se calculează prin următoarea formulă:

$$[P\bar{a}P(\text{mm Hg}) - P''c''P\ (\text{mm Hg})] \times 60 \times 1\ 330/\dot{Q}(\text{ml. min}^{-1})/\text{suprafață corporală}.$$

La adultul normal în poziție ortostatică valorile acestor indici sînt:

$$IRVPT = 348 \text{ dine} \times s \times cm^{-5} \times m^{-2};$$

$$IRAP = 154 \text{ dine} \times s \times cm^{-5} \times m^{-2}.$$

Datorită corelațiilor care se stabilesc între presiunile și rezistențele intrapulmonare, ca urmare a influenței gravitației, la om s-a constatat existența unei distribuții speciale a fluxului sanguin. Cercetările efectuate cu $^{15}CO_2$ sau cu gaze inerte (^{133}Xe), care injectate intravenos se elimină prin plămîni, au evidențiat existența unor mari diferențe de irigație a diverselor zone pulmonare. Aceste diferențe au fost explicate pe baza datelor de fizică ce arată că presiunea unei coloane de lichid este mai mare la bază și mai redusă la vîrf, putînd fi calculată prin formula:

$$P = pgh$$

în care p = densitatea lichidului,
g = accelerația gravitațională,
h = înălțimea coloanei.

La fel și la nivelul vaselor pulmonare în ortostatism există tendința de dilatare a vaselor de la baza plămînilor, concomitent cu tendința de colabare a vaselor apexiene, iar în decubit dorsal gradientul presional este direcționat antero-posterior și acționează pe o distanță mai redusă. Ca urmare, în ortostatism fluxul sanguin scade aproape liniar de la baze spre vîrfurile plămînilor, unde se ajunge la cea mai redusă valoare; în decubit dorsal fluxul sanguin apical crește, dar irigația bazelor nu se modifică, realizîndu-se astfel o distribuție aproape uniformă a sîngelui de la baze la vîrfuri, în timp ce fluxul în regiunile declive este mult mai mare decît cel din regiunile mai sus situate. Modificările posturale (capul în jos, picioarele în sus) sînt urmate de inversarea condițiilor de irigație intrapulmonară, iar efortul fizic, mărind debitul sanguin sistolic, crește și fluxul sanguin al vîrfurilor pulmonare, diminuînd concomitent gradientul apex-bază.

Cercetările de hemodinamică intrapulmonară (13) în ortostatism au dus la diferențierea a 3 zone pulmonare (fig. 35):

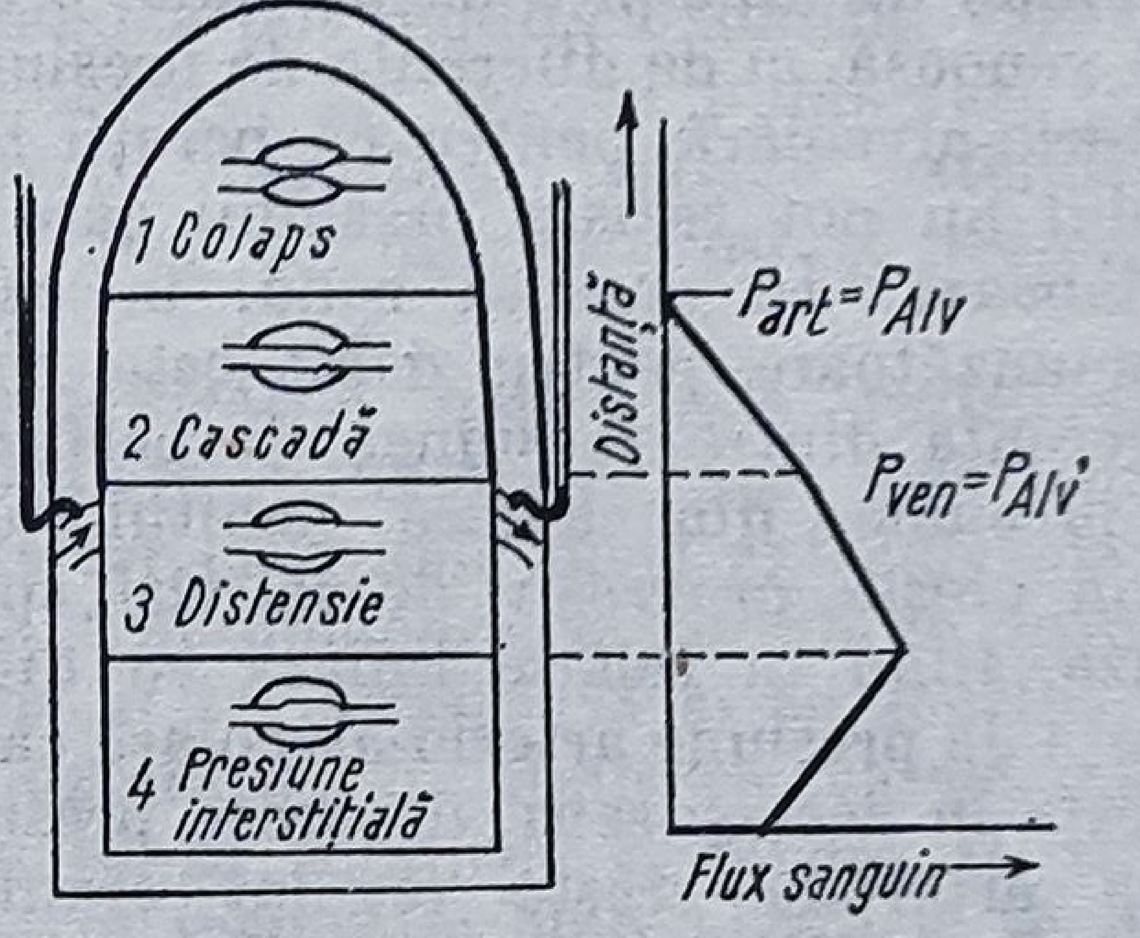


Fig. 35 — Rezistența vasculară în diversele părți ale plămînului (amănunte în text) reprodusă după Hugues.

— zona I, constituită din apexurile pulmonare, este caracterizată printr-o presiune arterială mai mică decît cea alveolară, care, la rîndul ei, este mai mare decît presiunea venoasă ($Pa < Palv > Pv$). În această zonă fluxul sanguin ar trebui să lipsească, deoarece capilarele ar trebui să fie colabate, dar în condiții fiziologice nu se întîmplă aceasta, deoarece presiunea arterială pulmonară este suficientă pentru a urca o anumită cantitate de sînge pînă la nivelul apexian (15 cm deasupra bazei cordului). Dar, ca urmare a scăderii presiunii intraarteriale (hemoragii grave etc.) raporturile presionale se schimbă și vîrfurile nu mai sînt irigate, apărînd un spațiu mort alveolar

adică o zonă pulmonară ventilată dar subirigată;

— zona II, situată sub precedenta, are drept caracteristică o presiune arterială mai mare decît cea alveolară, care, la rîndul ei, este mai mare decît presiunea venoasă (Pa > Palv > Pv). În această zonă fiecare vas sanguin se comportă ca o rezistență Starling în preparatul cord-pulmon, fiind un tub cu pereți subțiri și supli înconjurat de o cameră în care presiunea prezintă variații ritmice. Cînd presiunea din această cameră (presiunea alveolară) este mai mare decît presiunea de ieșire (presiunea venoasă) debitul nu mai depinde de diferența de presiune arterio-venoasă, ci de diferența de presiune arterio-alveolară pentru că pereții tubului nu pot rezista presiunii care îi colabează. În această zonă, în care răspunzătoare pentru debit este deci diferența dintre presiunea de perfuzie și presiunea din cameră, debitul sanguin crește progresiv de la vîrf spre bază, fiind în relație liniară cu diferența de presiune arterio-alveolară care crește în același sens, deoarece presiunea arterială crește regulat cranio-caudal, în timp ce presiunea alveolară este identică la toate nivelurile plămînului (12). Hemodinamica din această zonă fiind condiționată mai ales de rezistența arteriolară, și nu de aceea din capilare și venule, unii autori au asemuit-o cu condițiile unei cascade, în care fluxul nu este influențat de înălțimea căderii de apă, iar presiunea de cădere a apei nu influențează fluxul peste cascadă, acesta depinzînd de panta patului rîului deasupra căderii de apă (10). La nivelul zonei II, asemănător cascadei, fluxul sanguin depinde de diferența dintre presiunile arterială și alveolară și nu de diferențele arterio-venoase ca în alte teritorii vasculare, deoarece presiunea venoasă nu are importanță funcțională atît timp cît nu depășește presiunea alveolară; de asemenea, ca urmare a faptului că presiunea arterială crește progresiv în sens cranio-caudal iar presiunea intraalveolară nu se modifică, diferența de presiune care controlează fluxul sanguin crește și ea, explicînd procesul intens de recrutare capilară prezent în această zonă;

— zona III, situată spre bazele plămînului, este caracterizată de faptul că presiunea arterială este mai mare decît cea alveolară, iar aceasta din urmă este mai mică decît presiunea venoasă (Pa > Palv < Pv) și, de aceea, fluxul sanguin depinde de diferența de presiune arterio-venoasă, la fel ca în alte teritorii vasculare. Creșterea fluxului sanguin în această zonă se realizează mai ales prin distensia capilarelor, al căror calibru este mai mare în părțile inferioare ale zonei, din cauza creșterii gradientului presional arteriolo-alveolar, dar probabil și prin recrutarea unor vase anterior neirigate;

— unii autori descriu și o a patra zonă în partea cea mai declivă a plămînului, unde fluxul sanguin este diminuat din cauza presiunii interstițiale care strîmtorează diametrul vaselor pulmonare extraalveolare (6).

Modificările raporturilor dintre Pa, Pv și Palv survenite în diverse condiții vor avea ca urmare schimbări ale presiunii transmurale. Astfel, creșterea Pv face ca o zonă mai mare de plămîn să aibă condiții hemodinamice de zonă III și, prin influență retrogradă, să mărească Pa și presiunile transmurale în toate vasele, să provoace dilatarea unor vase și recrutarea de căi colaterale, cu scăderea consecutivă a gradientului de perfuzie. În schimb, creșterea Palv face ca o zonă pulmonară mai largă să aibă caracteristicile hemodinamice ale zonelor I și II, iar dacă debitul cardiac rămîne constant, expansiunea zonei I face ca sîngele să fie dirijat și pe alte căi, avînd ca urmare creșterea Pa, în timp ce creșterea presiunilor transmurale destinde și recrutează vase în zonele II și III.

TABELUL VIII

VALORILE HEMODINAMICE CARACTERISTICE CIRCULAȚIEI PULMONARE ȘI CELEI SISTEMICE
(DUPĂ B. N. SLONIM ȘI L. H. HAMILTON)

		Circulația pulmonară	Circulația sistemică
Presiunea arterială (mm Hg)	sistolică	25	125
	diastolică	8	80
	medie	12 $P\bar{a}P$	95
Presiunea capilară (mm Hg)		6—9 P″c″P	25
Debit sanguin (l. $min^{-1} \times M^{-2}$)		3,1	3,1
Volum sanguin (ml)		500	5 000
Indicele rezistenței vasculare pulmonare totale (dyne $\times$ s $\times$ $cm^{-5} \times M^{-2}$)		100—200	1 800

În tabelul VIII sînt redate comparativ, în circulația sistemică și cea pulmonară, valorile diverșilor indici hemodinamici.

Reglarea circulației pulmonare

În condiții fiziologice raporturile dintre presiunile și rezistențele pulmonare, de care depinde fluxul sanguin pulmonar, sînt mai ales pasive, teritoriul vascular pulmonar avînd rolul de a diminua, prin variațiile sale dimensionale, modificările presionale survenite în circulația sistemică. Dar, circulația pulmonară nu este întotdeauna afectată de modificările volemice și/sau presionale sistemice, unii factori reflecși sau umorali care determină hipertensiune sistemică influențînd doar într-o măsură redusă presiunea din circuitul pulmonar, iar hipertensiunea arterială esențială nu se însoțește de creșteri ale presiunii vasculare pulmonare. Vasele pulmonare, mai ales arteriolele cu diametrul cuprins între 100 și 1 000 μ, au în structura pereților lor fibre musculare netede, care, deși mai reduse decît în vasele analoge din circulația sistemică, sînt suficiente ca prin contracția lor să producă modificări ale rezistenței vasculare pulmonare. Mai mult, cercetările histologice au evidențiat în pereții vaselor pulmonare multiple terminații nervoase vegetative, simpatice și parasimpatice, prin care factori cu acțiune sistemică pot modifica tonusul vaselor pulmonare, iar factori pulmonari pot provoca modificări reflexe sistemice, mai ales cardio-vasculare și respiratorii.

Modificările pasive ale rezistenței vasculare pulmonare. S-a menționat anterior că vasele mari extraalveolare și extrapulmonare se dilată în inspirație și se îngustează și se scurtează în expirație, în timp ce vasele mici situate în septurile alveolare se turtesc în inspirație cînd alveolele se dilată, iar cele situate între alveole se dilată prin întinderea fibrelor elastice care se inseră pe ele (1). Urmarea va fi că, atît în timpul expansiunii maxime cît și al retracției forțate a plămînilor, va crește rezistența vasculară pulmonară.

Presiunea intraalveolară nu se transmite în întregime vaselor perialveolare, ci doar parțial, o parte consumîndu-se pentru a învinge tensiunea superficială de la nivelul interfeței aer-sînge. De aceea nu se produce colabarea acestor vase și sistarea circulației nici atunci cînd presiunea intraalveolară depășește pe aceea intracapilară. Această concluzie a reieșit din cercetările efectuate de Butler și colab. (1) care au arătat că atunci cînd plămînul este umplut cu apă, deci cînd nu se mai interpune o suprafață de separație

între lichid și aer, debitul sanguin pulmonar se oprește atunci cînd presiunea intraalveolară o egalează pe cea intravasculară; în schimb, cînd plămînul este plin cu aer irigația sa se menține chiar dacă presiunea intraalveolară depășește cu mult pe cea intravasculară.

Variațiile debitului și ale presiunii arteriale pulmonare determină, de asemenea, modificări pasive ale rezistenței vasculare pulmonare. Astfel, un efort care dublează debitul sanguin pulmonar mărește presiunea în teritoriul vascular pulmonar doar cu 25—50%; după o pneumonectomie unilaterală nu se modifică prea mult presiunea vasculară pulmonară în timpul unui efort care dublează debitul pulmonar; excluderea irigației unui plămîn prin introducerea unui balonaș într-una din arterele pulmonare principale, deși întreg debitul ventriculului drept este derivat către celălalt plămîn, nu provoacă modificări presionale semnificative în artera pulmonară principală. În sfîrșit, în cursul evoluției unor afecțiuni care se însoțesc de creșteri ale debitului sanguin pulmonar (hipertiroidie, stări febrile, anemii, șunturi arterio-venoase etc.), rezistența vasculară diminuă pasiv, în timp ce atunci cînd crește presiunea din atriul stîng (stenoză mitrală, insuficiență ventriculară stîngă etc.) hipertensiunea pulmonară este consecința creșterii forței de contracție a ventriculului drept și nu a creșterii presiunii din atriul stîng.

Modificările active ale rezistenței vasculare pulmonare. Obișnuit se admite că modificările active au o importanță mai redusă în hemodinamica pulmonară comparativ cu cele pasive, cu toate că este bine dovedit că stimularea fibrelor vegetative simpatice care inervează vasele pulmonare determină creșterea rezistenței vasculare, fără modificări concomitente ale presiunii din atriul drept, ceea ce dovedește că efectul este localizat la nivelul patului vascular pulmonar (2). Nu s-a precizat încă la ce nivel se instalează rezistența (arteriolar, venular sau comunicări arterio-venoase), după cum nu se știe nici dacă stimularea simpaticului are efecte mai importante asupra capacității sau rezistenței vaselor pulmonare; de asemenea, stimularea baroreceptorilor (aortici, sino-carotidieni) provoacă vasodilatație pulmonară, în timp ce stimularea chemoreceptorilor exercită efecte inverse. S-a mai demonstrat că o serie de factori umorali, care exercită efecte vasoconstrictoare în circulația sistemică (epinefrina, norepinefrina, angiotensina), au același efect și asupra vaselor pulmonare, ca de altfel și serotonina, histamina, diverse polipeptide vasoactive etc., eliberate fie în circulația sistemică, fie în anumite teritorii pulmonare. În aceste variate condiții, creșterea absolută a presiunii intravasculare pulmonare, prezentă atunci cînd vasoconstricția este maximă, este doar de 10—30 mm Hg; aceste modificări, aparent minore, corespund procentual aproximativ cu acelea determinate de o vasoconstricție intensă în circulația sistemică.

Hipoxia, determinată de scăderea P_{AO_2} dar nu și de scăderea P_{aO_2}, reprezintă cauza unei vasoconstricții intense pulmonare (4). Curba hipoxie-răspuns este neliniară, modificările rezistenței vasculare pulmonare fiind minime cînd P_{AO_2} este în jurul a 80 mm Hg, în timp ce sub 70 mm Hg se instalează o vasoconstricție intensă, iar la valori mult scăzute se poate ajunge chiar la sistarea irigației pulmonare. De altfel, este cunoscut faptul că atît la oamenii, cît și la animalele care trăiesc la mari altitudini, se constată hipertensiune pulmonară cu îngroșarea vaselor precapilare, iar stările patologice însoțite de hipoxie cronică determină efecte vasoconstrictoare pulmo-

nare şi, cu timpul, hipertrofie ventriculară dreaptă.

Efectul vasoconstrictor pulmonar al hipoxiei este potenţat de acidoză. Obişnuit, ventilaţia redusă provoacă atît scăderea PA_{O_2}, cît şi creşterea PA_{CO_2}, iar CO_2 acţionînd ca un acid anhidru scade pH regional, intensificînd efectul vasoconstrictor al hipoxiei şi exercitînd efecte vasopresoare. În cazurile în care hipoxia este suficient de intensă ca să determine şi hipoxemie sistemică se adaugă şi efectul vasoconstrictor pulmonar al stimulării simpaticului.

Mecanismul vasoconstricţiei hipoxice nu este încă precizat, dar, din cauză că ea persistă şi după administrarea de ergotamină şi atropină, este evident că efectul vasoconstrictor nu se datoreşte stimulării chemoreceptorilor sistemici, ci acţiunii specifice a hipoxiei asupra musculaturii netede din pereţii vaselor pulmonare, concluzie întărită de constatarea că efectul vasoconstrictor este prezent şi pe plămîni izolaţi şi *in vitro* pe segmente de arteră pulmonară şi chiar la oameni cu simpatectomie totală. S-a emis ipoteza că vasoconstricţia pulmonară hipoxică ar fi consecinţa comutării sîngelui din circulaţia sistemică în cea pulmonară, a stimulării chemoreceptorilor sinusali sau aortici, a unui reflex local cu punct de plecare alveolar sau din venele pulmonare, sau a eliberării din ţesutul perivascular a unor substanţe vasoactive (poate serotonina care produce o intensă creştere a presiunii arteriale pulmonare, însoţită de creşteri minime ale debitului cardiac, dar nu şi de modificări ale presiunilor venoasă pulmonară şi atrială stîngă). În orice caz, vasoconstricţia pulmonară hipoxică are la bază mecanisme active, fiind abolită de acetilcolina injectată în atriul drept (3).

Efectele vasoconstricţiei pulmonare depind de amploarea ei; atunci cînd procesul este generalizat, sarcina ventriculului drept va creşte, distribuţia fluxului sanguin pulmonar va fi mai egală, deoarece atunci cînd creşte rezistenţa arterială această modificare devine cel mai important corespondent al rezistenţei totale vasculare, în timp ce diferenţele regionale dintre rezistenţele arteriolo-capilare şi rezistenţa venoasă au o importanţă minoră, reprezentînd doar o cotă redusă din rezistenţa vasculară totală. Vasoconstricţia pulmonară regională va deriva sîngele din zonele pulmonare neaerate spre cele bine ventilate şi, dacă nu este prea întinsă (sub jumătate din patul vascular), nu se vor produce modificări semnificative ale presiunii arteriale pulmonare,pentru că sîngele derivat va deschide căi vasculare neutilizate curent şi, ca atare, nici sarcina ventriculului drept nu va fi mult crescută.

În pereţii vaselor pulmonare mari există mecanoreceptori de origine vagală, a căror stimulare determină variate modificări reflexe sistemice. Astfel, în adventicea arterelor pulmonare principale (dreapta şi stînga) se află mecanoreceptori, asemănători celor din alte zone presoreceptoare (sinusul carotidian, crosa aortei etc.), care, stimulaţi de creşterea presiunii din aceste vase, produc un efect depresor, caracterizat prin bradicardie şi hipotensiune, asemănător celui dat de stimularea zonelor receptoare sino-aortice. La abuşarea venelor pulmonare în atriul stîng se află, de asemenea, mecanoreceptori vagali, a căror stimulare determină tahicardie; stimularea aceleeaşi zone, poate chiar a aceloraşi receptori, produce diureză, intervenind astfel în reglarea volemiei (7). Trebuie menţionat, de asemenea, răspunsul reflex dramatic declanşat de microembolizarea vaselor pulmonare mici (de exemplu prin injecţia i.v. a unei suspensii de amidon), caracterizat prin tahipnee foarte intensă. Mecanismul

acestui reflex este declanşat de microemboli multipli, care, opriţi în cele mai mici arteriole pulmonare, stimulează terminaţiile nervoase vagale din imediata vecinătate a acestor vase, prin eliberarea unor substanţe vasoactive, poate serotonina eliberată prin dezagregarea plachetară — substanţă care stimulează terminaţiile vagale —, iar impulsurile descărcate urmează calea ascendentă a fibrelor vagale cu diametru redus (9).

Bibliografie selectivă

1. COMROE, J. H. — Physiologie de la respiration, ed. a II-a Masson et Cie., Paris, 1972, p. 132.
2. DALY, I. DE BURGH, DALY, M. DE BURGH — *J. Physiol. (Lond.)* 1959, 148, 220.
3. DETWEILER, D. K. — Pulmonary Circulation, In: „Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice" (sub red. *J. R. Brobeck*). ed. a IX-a, Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1973, p. 3—204.
4. DUKE, H. N. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1957, 135, 35.
5. GANONG, W. F. — Review of Medical Physiology, ed. a VIII-a, Lange Medical Publ., Los Altos, California, 1977.
6. HUGUES, J. M. B., GRACIER, J. M., MALONEY, J. E., WEST, J. B. — *Resp. Physiol.*, 1968, 4, 58.
7. LEDSOME, J. R., LINDEN, R. J., — *J. Physiol. (Lond.)*, 1964, 170, 456.
8. LLOYD, TH. C. — The Dynamics of Respiratory Structures. In: „Physiology" (sub red. *E. E., Selkurt*), ed. a III-a. Little Brown and Comp., Boston, 1971, p. 442.
9. PAINTAL, A. S. — *Quart.'J. exp. Physiol.*, 1955, 40, 348.
10. PERMUTT, G., RILEY, R. I. — *J. appl. Physiol.*, 1963, 18, 924.
11. SOBIN, S. G., TREMER, H. M., FUNG, Y. C. — *Circulat. Res.*, 1970, 26, 397.
12. WEST, J. B. — Respiratory Physiology — The Essentials, Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1976, p. 33.
13. WEST, J. B., DOLLERY, T., NAIMARK, A. — *J. appl. Physiol.*, 1964, 19, 713.

DISTRIBUŢIA VENTILAŢIEI ŞI A PERFUZIEI. RAPORTURILE VENTILAŢIE-PERFUZIE

Procesele ventilaţiei şi perfuziei pulmonare aduc în plămîni aer din mediul înconjurător şi, respectiv, sînge venos din circulaţia sistemică. Cele două fluide sînt separate în parenchimul pulmonar doar printr-o structură fină, permeabilă pentru O_2 şi CO_2 — membrana alveolo-capilară —, prin care se produce schimbul gazos dintre organism şi mediul înconjurător.

În cursul fiecărei inspiraţii, alveolele primesc un volum de aer egal cu mărimea volumului curent (VT) mai puţin spaţiul mort, adică volumul de aer rămas în căile aerifere prin pereţii cărora nu se produce transfer de gaze. La un adult în repaus muscular, alveolele primesc aproximativ 450 ml aer din cei 600 ml inspiraţi cu fiecare ciclu; aportul de aer la nivel alveolar creşte cu amplitudinea mişcării ventilatorii, putînd atinge 6 000 ml în cursul unei inspiraţii maxime, care survine după o expiraţie completă. Aerul proaspăt care pătrunde în spaţiile alveolare se amestecă cu volumul de aer existent aici, care constituie capacitatea reziduală funcţională (măsurînd la adultul normal aproximativ 2 500 ml). Datorită schimbului continuu de gaze prin membrana alveolo-capilară, compoziţia aerului alveolar tinde permanent să se modifice prin scăderea concentraţiei O_2, care trece continuu din aer în sîngele din capilarele pulmonare şi prin creşterea concentraţiei CO_2, care difuzează continuu în alveole din sîngele venos amestecat, unde se află în exces. Dacă aceste tendinţe nu ar fi corectate cu promptitudine, schimbul gazos dintre aer şi sînge ar diminua treptat şi chiar ar înceta, atunci cînd concentraţiile gazelor şi presiunile lor parţiale de cele două părţi ale membranei alveolo-capilare s-ar egaliza (vezi „Difuziunea gazelor").

Cei 450 ml de aer proaspăt — mai bogat în O_2 şi mai sărac în CO_2 comparativ cu aerul alveolar — care pătrund în spaţiile alveolare cu fiecare inspiraţie de repaus a unui adult normal sporesc cu aproximativ 20% capacitatea reziduală funcţională, suficient pentru a restabili compoziţia aerului alveolar, mărind concentraţia O_2 şi micşorîndu-o pe cea a CO_2. În condiţii care provoacă intensificarea schimburilor celulare, de exemplu în efortul muscular, sîngele capilar extrage o cantitate mai mare de O_2 din aerul alveolar şi eliberează aici mai mult CO_2. Concentraţiile acestor gaze în amestecul alveolar sînt readuse la valorile necesare pentru un schimb gazos optim prin creşterea volumului curent şi a frecvenţei mişcărilor ventilatorii pe minut, respectiv, prin creşterea ventilaţiei/minut.

Aportul de aer proaspăt are drept efect menţinerea aproape constantă a compoziţiei amestecului gazos alveolar, aceasta fiind una din premizele ca schimbul gazos prin membrana alveolo-capilară să se desfăşoare normal

și adecvat nevoilor metabolice ale organismului.

O altă premiză este menținerea unui flux sanguin corespunzător de cealaltă parte a membranei. La fiecare ciclu cardiac, ventriculul drept trimite în circulația pulmonară între 50 și 150 ml de sînge venos amestecat. Volumul de sînge din capilarele pulmonare este înlocuit la fiecare ciclu cardiac cu un alt volum de sînge desaturat parțial de O_2 și încărcat cu CO_2 care intră pentru scurt timp în contact cu aerul alveolar din care extrage O_2 și în care devarsă CO_2.

Ventilația alveolară și perfuzia capilarelor pulmonare cu sînge venos amestecat au drept efect menținerea unei diferențe eficiente între presiunile parțiale ale gazelor de o parte și de alta a membranei alveolo-capilare (gradient de presiune). Astfel, prin distribuția aerului inspirat (cu presiune parțială mare de O_2) în aerul alveolar, oxigenul extras de aci de sînge este înlocuit și P_{AO_2} menținută în jur de 100 mm Hg (cînd se respiră aer atmosferic la presiunea barometrică de 760 mm Hg), în timp ce perfuzia continuă a capilarelor pulmonare face ca volumul de sînge care și-a echilibrat P_{O_2} cu cea din alveole să fie încontinuu înlocuit de sînge venos amestecat ($P\bar{v}_{O_2}$ în jur de 40 mm Hg); la rîndul ei, presiunea parțială a CO_2 în aerul alveolar este menținută la un nivel inferior celei sanguine (40 mm Hg față de 47 mm Hg) prin diluția aerului alveolar de către aerul inspirat (practic lipsit de CO_2), cît și prin eliminarea de CO_2 în aerul expirat.

Schimbul gazos în plămîni depinde, așa dar, nu numai de factori proprii transferului de gaze prin membrana alveolo-capilară, ci și de ventilația alveolară și de perfuzia capilară.

Pentru ca schimbul gazos la nivelul membranei alveolo-capilare să fie complet eficient (adică, pentru ca presiunile parțiale ale O_2 și ale CO_2 în sîngele care părăsește plămînul să fie menținute normale și constante) este necesar ca:

— ventilația globală a plămînilor (evaluată ca ventilație/minut) și perfuzia globală pulmonară (măsurată ca debit sanguin) să fie adaptate, ca mărime, nivelului metabolic actual al organismului și

— ventilația și perfuzia să se găsească într-un raport cantitativ optim în fiecare dintre cele aproximativ 300 milioane de alveole (ori — cel puțin — în cele mai multe dintre ele).

Din acest punct de vedere, se poate considera că plămînii sînt alcătuiți dintr-un mare număr de unități morfofuncționale, fiecare jucînd rol de tonometru, în care un volum dat de sînge venos sărac în O_2 și încărcat cu CO_2 vine — pentru scurt timp — în contact cu un volum dat de aer alveolar, din care extrage O_2 și în care elimină CO_2, astfel că după ce a parcurs capilarul sîngele venos s-a arterializat. Adaptarea perfuziei la ventilație este considerată perfectă atunci, cînd sîngele care perfuzează fiecare unitate este saturat integral cu O_2 și depurat de excesul de CO_2. Pentru ca tot volumul sanguin care pătrunde la un moment dat în patul capilar pulmonar să îl părăsească complet arterializat este necesar ca raportul dintre ventilație și perfuzie să fie optim și egal în toate unitățile morfo-funcționale pulmonare. Valoarea optimă a raporturilor ventilație-perfuzie este de 0,8 la o ventilație alveolară de 4 l. min^{-1} (adult, în repaus), perfuzia capilară pulmonară fiind de 5 l. min^{-1}. Această condiție este realizată prin distribuția uniformă a ventilației în spațiile alveolare și prin distribuția uniformă a debitului sanguin în capilarele pulmonare.

Distribuția ventilației în spațiile alveolare

Volumul de aer inspirat este distribuit spațiilor alveolare prin căile aerifere, modul în care se realizează distribuția depinzînd de gradul de expansiune a alveolelor. Adausul de aer la capacitatea reziduală funcțională mărește volumul de gaz din plămîni: raportul dintre volumul pulmonar la sfîrșitul inspirației și cel de la începutul ei poartă numele de raport de expansiune a plămînilor și reprezintă una dintre modalitățile de a exprima variația survenită. În condițiile unei ventilații spontane, obișnuite, la adultul normal acest raport are valoarea de 1,2. Creșterea volumului pulmonar este rezultatul măririi de volum a tuturor spațiilor alveolare care comunică liber cu arborele traheo-bronșic.

În condiții ideale, raportul de expansiune trebuie să fie identic pentru toate unitățile morfo-funcționale din care este alcătuit plămînul; deci, dacă raportul de expansiune pentru tot plămînul este de 1,2, fiecare dintre cei aproximativ 65 000 de acini pulmonari ar trebui să-și mărească volumul de 1,2 ori. Acinii de la baza plămînilor, avînd însă un volum mai mare decît cei de la vîrfuri, vor primi mai mult aer decît cei apicali, dar volumul tuturor acinilor (bazali sau apicali) va crește în aceeași proporție. Dacă raporturile de expansiune sînt egale în toate unitățile pulmonare, aerul inspirat se distribuie uniform în tot plămînul, adică fiecare spațiu alveolar primește o cantitate de aer inspirat proporțională cu volumul lui. Dimpotrivă, dacă unele spații alveolare au raporturi de expansiune mai mari decît altele, ventilația este neuniformă și alveolele cu raport de expansiune mare sînt ventilate în exces, pe cînd celelalte sînt hipoventilate față de volumul lor (4).

Expansiunea spațiilor alveolare depinde, pe de o parte, de proprietățile mecanice ale parenchimului pulmonar și ale căilor aerifere și, pe de altă parte, de gradientul de presiune pleurală.

Proprietățile mecanice pulmonare. Spațiile alveolare cu complianță mare au un raport de expansiune ridicat, cu alte cuvinte reculul elastic al peretelui alveolar fiind redus, spațiile sînt mai ușor distensibile și, ca urmare, primesc proporțional mai mult aer inspirat decît spațiile cu complianță mică, al căror raport de expansiune este mic. Astfel, diferențele de complianță determină o distribuție neuniformă a ventilației în spațiu. Cînd variază rezistența la flux a canalelor aerifere care deservesc spațiile alveolare, distribuția ventilației se face neuniform în timp, spațiile tributare unor conducte cu rezistență mică se umplu primele în cursul inspirației, pe cînd cele ale căror conducte sînt mai înguste au nevoie de un timp mai îndelungat pentru a se umple și, de aceea, nu se expansionează complet decît către sfîrșitul inspirației sau, dacă timpul necesar umplerii lor cu aer este mai lung decît durata inspirației, expansiunea lor rămîne incompletă; ca urmare, raportul de expansiune a spațiilor alveolare tributare unor conducte cu rezistență la flux joasă este mai mare decît al celor deservite de canale cu rezistență la flux mare.

Studiul efectelor diferențelor locale ale proprietăților mecanice pulmonare asupra distribuției ventilației în plămîni a condus la elaborarea așa numitei *teorii a constantelor de timp* (6), conform căreia expansiunea diferită a unor regiuni pulmonare și, implicit, distribuția neuniformă a ventilației în plămîni, se explică prin inegalitatea constantelor de timp mecanice (produsul dintre complianța și rezistența la flux locale) ale unităților pulmonare respective. Teoria presupune că variația presiunii transpulmonare, care reprezintă forța motrice a ventilației pulmonare, este identică pe întreaga

suprafață a plămînilor și atribuie tulburările de distribuție variațiilor complianței și ale rezistenței la flux de la o unitate la alta. Teoria constantelor de timp va fi reluată și prezentată pe larg în capitolul de fiziopatologie a insuficienței respiratorii.

Gradientul de presiune pleurală. La omul normal, se admite că proprietățile elastice ale țesutului pulmonar sînt uniforme și că rezistențele opuse la fluxul de aer au aceeași valoare în toate teritoriile distale. Distribuția uniformă a proprietăților mecanice pulmonare în unitățile morfo-funcționale ale plămînilor explică în bună măsură repartiția aproape uniformă a aerului ventilat în spațiile alveolare. Dar, studiul ventilației regionale cu ajutorul tehnicilor care folosesc gaze radioactive a arătat că la subiectul normal, care respiră în condiții ventilatorii de repaus, la un volum pulmonar care are dimensiunea capacității reziduale funcționale (CRF), ventilația raportată la unitatea de volum gazos este mai mare în regiunile bazale ale plămînilor decît în cele apicale (12). Distribuția ventilației devine mai uniformă cînd volumul pulmonar se apropie, ca mărime, de capacitatea pulmonară totală (CPT). Aceste diferențe se explică prin intervenția gradientului de presiune pleurală și prin forma curbei volum-presiune statică (5).

Presiunea pleurală nu are aceeași valoare pe toată suprafața plămînilor, la subiectul normal în ortostatism depresiunea pleurală măsurînd cu 7 cm H_2O mai mult la vîrfuri decît la baze, la un volum pulmonar de mărimea CFR. Presiunea pleurală prezintă deci un gradient de sus în jos — cu o depresiune mai accentuată la vîrfuri unde spațiile alveolare sînt aproape complet expansionate —, gradient care depinde probabil de fenomenele de gravitație, în relație cu greutatea plămînilor. O inspirație obișnuită, efectuată din poziția expiratorie de repaus, determină o expansiune mai mare a spațiilor alveolare bazale decît a celor apicale. Explicația constă în faptul că atunci cînd volumul pulmonar are dimensiunea CRF (ceea ce se întîmplă în poziția expiratorie de repaus), presiunea pleurală măsoară — 2,5 cm H_2O la nivelul bazei și — 10,0 cm H_2O la apex, iar o inspirație obișnuită pornită de la CRF mărește depresiunea pleurală cu 5 cm H_2O și, ca urmare, la nivelul bazelor, presiunea pleurală va scădea de la —2,5 cm H_2O la —7,5 cm H_2O, iar la vîrfuri de la—10,0 la —15,0 cm H_2O.

Spațiile alveolare, lobulii și lobii normali prezintă curbe volum-presiune statică similare ca formă celei corespunzătoare plămînului întreg și identice la orice nivel al plămînilor. Dar variația presiunii pleurale la nivelul bazelor se înscrie în domeniul curbei cu pantă apropiată de verticală, adică într-un domeniu în care volumul pulmonar se expansionează mai mult pentru o variație de presiune de o unitate, în timp ce în zona apicală variația se înscrie în porțiunea aplatizată a curbei volum-presiune, în care o scădere a presiunii cu o unitate face să crească mult mai puțin volumul spațiilor alveolare decît al celor din zona bazală. În consecință spațiile alveolare de la bază primesc un volum proporțional mai mare de aer inspirat decît cele apicale, deoarece variația volumului pornește de la altă valoare de presiune pleurală decît la apex (fig. 36).

În poziția inspiratorie maximă, cînd volumul pulmonar este CPT, toate teritoriile pulmonare sînt dilatate maximal și aproape uniform, independent de gradientul vertical de presiune pleurală (diferențele de presiune pleurală existente între zonele superioare și cele inferioare ale plămînilor devin foarte mici în poziția inspiratorie maximă). În aceste condiții, variațiile relației volum-presiune în toate terito-

riile se înscriu în porțiunea aplatizată a curbei și distribuția ventilației se apropie de uniformitate.

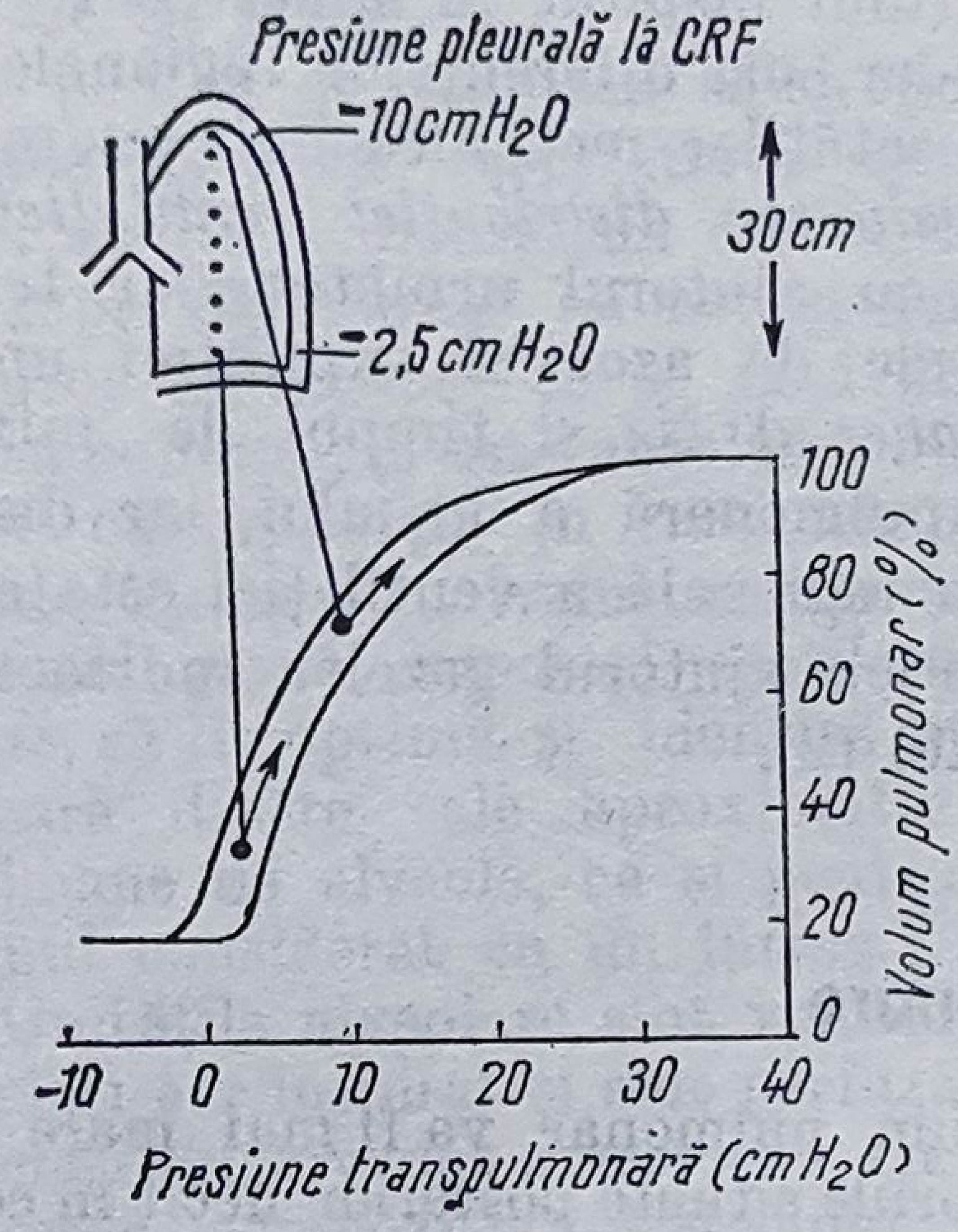


Fig. 36 — Spațiile alveolare de la nivelul bazelor se expansionează în inspirație mai mult decît cele de la apex, pentru că presiunea pleurală variază la nivelul primelor în domeniul cu pantă abruptă al curbei volum-presiune statică, pe cînd la nivelul alveolelor apicale, variațiile presiunii pleurale se înscriu în domeniul cu pantă mică al curbei V—P statică (după Bates, D. V., Macklem, P. T., Christie, R. V. — Respiratory function in disease, Ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1971).

La volum pulmonar mic, apropiat de volumul rezidual (VR), ventilația este distribuită invers decît la CRF și anume teritoriile apicale primesc mai mult aer inspirat decît cele bazale, la nivelul acestora din urmă căile aerifere fiind colabate, deoarece la VR presiunea pleurală este supraatmosferică și depășește presiunea intracanaliculară. În aceste condiții, o inspirație cu volum mic pornită de la VR va fi distribuită spațiilor alveolare deservite de căi aerifere patente, deci, zonelor apicale. Modificarea proprietăților elastice pulmonare cu vîrsta (reculul elastic diminuă) favorizează închiderea căilor aerifere din teritoriile inferioare la un volum pulmonar mai mare decît la tineri și, ca urmare, ventilația este distribuită preferențial la vîrfuri, chiar la volume pulmonare mai mari decît VR (apropiate de CRF).

În decubit dorsal, diferențele de presiune dintre vîrf și bază dispar, dar apar diferențe (mai mici decît precedentele) între teritoriile frontale și cele dorsale. În general, indiferent de poziția corpului, regiunea superioară este supusă la o depresiune pleurală mai mare și, ca urmare, se expansionează în inspirație proporțional mai mult decît regiunea declivă (intervenția gravitației).

Cum în condiție de repaus muscular fluxul sanguin este de asemenea distribuit preferențial în zonele declive (a se vedea „Circulația pulmonară"), ventilația și perfuzia sînt adaptate una celeilalte asigurînd un schimb gazos eficient. Creșterea accelerației mărește gradientul vertical de presiune pleurală și prin aceasta alterează distribuția intrapulmonară a ventilației.

Amestecul aerului inspirat în aerul alveolar rezidual se realizează prin convecția amestecului gazos către alveole, prin difuziunea gazelor în spațiile alveolare și prin mixică pulmonară cardiogenă. Aerul inspirat înaintează de-a lungul arborelui traheo-bronșic cu o viteză descrescîndă, pe măsură ce suprafața de secțiune totală a acestuia crește, de la 3,0 cm² la nivelul traheei, la 160 cm² la nivelul ducturilor alveolare. Cînd ajunge la nivelul aparatului terminal, viteza liniară de convecție scade atît de mult încît devine egală cu viteza de difuziune a gazului în aerul alveolar. Desfășurarea lentă a acestui din urmă proces ar putea fi cauza unei „neomogenități stratificate" a amestecului gazos alveolar, expresie a faptului că difuziunea gazelor în spațiile alveolare nu asigură un amestec omogen al aerului alveolar, de unde posibilitatea să apară adevărate tul-

burări de distribuție. Efectul stratificării gazului alveolar poate fi însă mult redus, dacă nu chiar anihilat, prin intervenția unor mecanisme ajutătoare ale distribuției intrapulmonare a aerului, cum sînt ventilația colaterală, dar, mai ales, brasajul aerului de către mișcările inimii (mixică pulmonară cardiogenă), mecanism care ar crește de 5 ori amestecarea gazelor în spațiile alveolare.

La subiectul normal neuniformitatea distribuției ventilației la plămîni — de altfel de mică amploare — se datorește mult mai mult variațiilor regionale ale presiunii pleurale, decît desfășurării lente a procesului de difuziune a aerului inspirat în amestecul gazos alveolar, ori diferențelor regionale ale proprietăților mecanice pulmonare.

Evaluarea distribuției ventilației se face cu ajutorul următoarelor teste: indicele de azot al expirației unice, *clearance*-ul N_2 și timpul de mixică intrapulmonară a heliului, iar distribuția regională a ventilației este evaluată cu ajutorul gazelor radioactive (^{133}Xe) (2).

Distribuția perfuziei în capilarele pulmonare

Sîngele expulzat de ventriculul drept este distribuit în capilarele pulmonare. În condiții de repaus nu toate capilarele sînt perfuzate, parte din ele nu conțin de loc sînge, iar altă parte conține sînge care stagnează. Proporția de capilare perfuzate depinde de mărimea debitului cardiac.

Distribuția sîngelui în capilarele pulmonare este influențată de gravitație, care determină creșterea presiunii sanguine în teritoriile declive față de capilarele situate în porțiunea superioară (13). Ca urmare, debitul sanguin va fi mai mare pe unitatea de volum pulmonar la baze decît la vîrfuri, cînd individul se află în ortostatism, iar în decubitul dorsal debitul sanguin pulmonar va fi mai mare în teritoriile situate posterior decît în cele anterioare. Cum dimensiunea verticală a plămînului este mai mică în această din urmă poziție decît în ortostatism, rezultă că și distribuția perfuziei se face mai uniform în decubit dorsal (1).

În stare de imponderabilitate distribuția debitului sanguin pulmonar se face mai uniform, iar eficacitatea schimburilor gazoase la nivelul plămînilor devine optimă.

Evaluarea distribuției perfuziei se poate face prin metode care folosesc injectarea intravenoasă de macroagregate de albumină marcată cu iod radioactiv sau de ^{133}Xe.

Distribuția raporturilor ventilație-perfuzie

Conceptul de „raport ventilație-perfuzie", rezultat din cercetările lui Riley și Cournand (9), Rahn și Fenn (7), Briscoe și colab. (3), constituie una dintre ideile în jurul căreia s-a sistematizat formularea modernă a fiziologiei respirației pulmonare și care a jucat rolul primordial în explicarea fiziopatologiei schimburilor gazoase la nivelul plămînilor (8).

Acest concept se sprijină pe următoarele date:

— plămînii sînt alcătuiți dintr-un mare număr de unități funcționale, în fiecare dintre ele desfășurîndu-se un schimb de gaze între aerul alveolar și sîngele capilar;

— unitățile sînt dispuse în paralel, ceea ce înseamnă că toate primesc aer inspirat cu compoziție identică și sînge venos amestecat cu concentrații identice de O_2 și CO_2;

— pentru ca plămînii să-și îndeplinească funcția respiratorie adecvat și la modul economic, nu este suficient ca „aprovizionarea" cu aer și sînge a tuturor unităților să se facă dintr-o sursă comună, ci este absolut indispensabil ca proporția în care cele două fluide ajung la nivelul suprafeței de schimb gazos, *raportul ventilație-perfuzie*, să fie optimă și identică pentru fiecare dintre cele aproximativ 300 milioane de alveole, ca și pentru plămînul considerat ca un întreg.

Unitățile alveolare sînt ventilate de același aer inspirat și sînt perfuzate de același sînge venos amestecat; cu toate acestea compoziția amestecului gazos aflat în alveole la sfîrșitul inspirației poate să difere considerabil de la o unitate la alta, chiar la subiectul normal, ca urmare a unor discrepanțe între ventilația și perfuzia unităților funcționale. Relația dintre variațiile compoziției aerului alveolar și proporționalitatea dintre ventilație și perfuzie, răspunzătoare de aceste variații, a fost prezentată grafic de Riley și Cournand, precum și de Rahn, care este autorul diagramei O_2 — CO_2, folosită astăzi pentru a evalua compoziția amestecului gazos alveolar la diferite valori ale schimbului gazos (vezi pag. 137). Din analizele autorilor citați reiese că schimbul gazos se desfășoară în condiții optime cînd valoarea raportului dintre ventilația alveolară și debitul sanguin capilar pulmonar este aproape unitar.

Importanța adaptării distribuției ventilației la distribuția perfuziei, în fiecare unitate funcțională, pentru desfășurarea normală a schimburilor gazoase în plămîni este cel mai bine pusă în evidență de o condiție extremă și imposibila: să presupunem că ventilația alveolară totală și perfuzia capilară totală sînt ambele normale, astfel încît raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ global este de 0,8, dar întreaga ventilație este asigurată de plămînul drept, în timp ce tot debitul sanguin este dirijat în plămînul stîng. Raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ al plămînului drept este infinit, pe cînd raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ al pămînului stîng este zero. În această condiție, nu există schimb gazos în niciunul dintre cei doi plămîni, deși raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ global este normal.

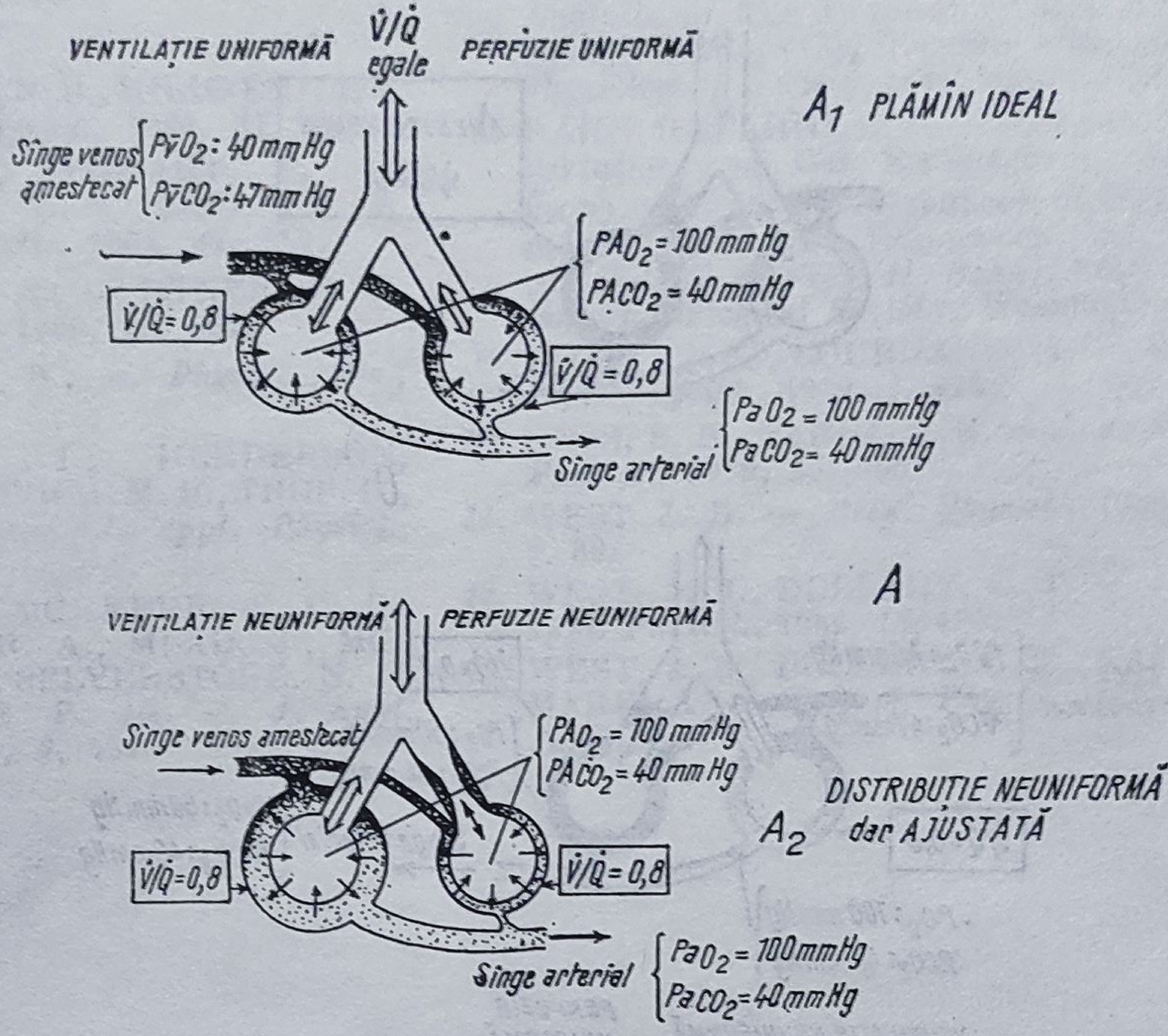
Adultul normal ventilează în repaus 6 l de aer pe minut, din care 2 l „spală" căile aerifere prin pereții cărora nu au loc schimburi gazoase — ventilația spațiului mort — iar ceilalți 4 l de aer ajung în spațiile alveolare, se amestecă în aerul alveolar și constituie ventilația alveolară Concomitent, ventriculul drept trimite în capilarele pulmonare 5 l de sînge pe minut. Rezultă, deci, că raportul ventilație alveolară/perfuzie capilară ($\dot{V}/\dot{Q}$) este de $4/5 = 0,8$. Această valoare reprezintă condiția optimă pentru transferul gazos (de O_2 și de CO_2) prin membrana alveolo-capilară, în sensul că cele două procese sînt astfel adaptate unul față de celălalt, încît alveolele să nu fie ventilate în exces față de perfuzia lor (adică să nu primească mai mult aer inspirat decît este necesar pentru a înlocui O_2 preluat de sînge și a dilua CO_2 adus în exces, menținînd presiunile parțiale ale O_2 și ale CO_2, în aerul alveolar la valori constante și normale), iar capilarele să nu fie perfuzate cu mai mult sînge decît poate arterializa ventilația.

Raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ de 0,8 reprezintă valoarea medie pentru plămînii considerați ca un întreg. În mod ideal, aceeași valoare ar trebui să existe în toate unitățile de schimb gazos, dar în realitate, nici la subiectul normal nu sînt toate alveolele ventilate și perfuzate în proporție ideală. La un adult sănă-

tos, în poziție ortostatică, raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ este mare la vîrfuri unde măsoară 3,3 și scade către baze, unde ajunge să fie de numai 0,63. Aceste inegalități de distribuție a raporturilor ventilație/perfuzie se datoresc efectelor gravitației asupra plămînilor, efecte a căror urmare este repartiția preferențială a aerului inspirat și a sîngelui în teritoriile declive. Cum sîngele este mai dens decît aerul, iar patul capilar pulmonar nu opune rezistență importantă la distensie, efectul gravitației va fi mai accentuat pentru perfuzie decît pentru ventilație. S-a calculat că în poziție ortostatică, pentru o unitate de țesut pulmonar, ventilația bazelor este de trei ori mai mare decît a vîrfurilor, pe cînd perfuzia este de 10 ori mai intensă la baze. Rezultatul este că în plămînii subiectului normal poate fi găsită o gamă foarte largă de valori ale raportului $\dot{V}/\dot{Q}$; la vîrfuri atît ventilația cît și perfuzia sînt diminuate dar, cum ultima scade mai mult, raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ devine supraunitar și, dimpotrivă, la baze, creșterea mai accentuată a perfuziei decît a ventilației coboară raportul sub cifra ideală.

Datorită neuniformității distribuției ventilației și a perfuziei în plămîni, raporturile $\dot{V}/\dot{Q}$ ale unităților de schimb gazos variază de la zero la infinit (11). În fig. 37 sînt reprezentate cîteva ipostaze. Una dintre situațiile extreme o reprezintă alveolele ventilate, ale căror capilare nu sînt însă perfuzate, condiție în care raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ este infinit; în unitățile respective nu se produc schimburi gazoase (aerul și sîngele nu vin în contact) și ventilația este irosită, în sensul că nu servește funcția organului și se comportă întocmai ca ventilația spațiului mort (10). În astfel de unități, incluse sub termenul de spațiu mort alveolar, compoziția amestecului gazos alveolar este apropiată de aceea a aerului inspirat (concentrații și presiuni parțiale mari pentru O_2 și mici pentru CO_2). În cealaltă situație extremă, alveolele nu sînt ventilate, dar conservă — cel puțin parțial — perfuzia capilară, condiție în care raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ este zero și schimburile gazoase sînt abolite. În asemenea situații, rezultatul este mai defavorabil decît în situația precedentă, pentru că sîngele care perfuzează unități neventilate le părăsește tot ca sînge venos amestecat (deci cu aceleași presiuni parțiale de O_2 și CO_2 cu care a intrat în capilarele respective) și amestecîndu-se în fluxul sanguin care a irigat plămînii îi adaugă un volum de sînge nearterializat, care — în funcție de mărimea lui — alterează mai mult ori mai puțin presiunile parțiale ale gazelor în sîngele din circulația sistemică. În această situație, denumită amestec venos, contaminare venoasă sau efect șunt (3), compoziția aerului din alveole este asemănătoare cu aceea a sîngelui venos amestecat (concentrații și presiuni parțiale mici de O_2 și mari de CO_2).

Între cele două extreme poate fi întîlnită toată gama de raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$. Valorile mai mari de 0,8 semnalează alveole ventilate în exces față de perfuzia capilarelor, fie prin creșterea numărătorului, fie prin scăderea numitorului, situație în care o parte din ventilație este irosită și intră în componența ventilației spațiului mort. Valori inferioare celei ideale se întîlnesc în alveolele perfuzate în exces față de ventilația lor, fie pentru că a crescut perfuzia capilară (ventilația rămînînd nemodificată), fie pentru că ventilația a diminuat (perfuzia rămînînd neschimbată), situație în care o parte din sîngele care irigă aceste alveole nu se mai încarcă cu O_2 și nu se mai depurează de excesul de CO_2, contaminînd sîngele arterializat care părăsește plămînii cu un volum de sînge venos amestecat, variabil în funcție de importanța teritoriilor cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ scăzut. Alveolele cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ scăzute constituie, în



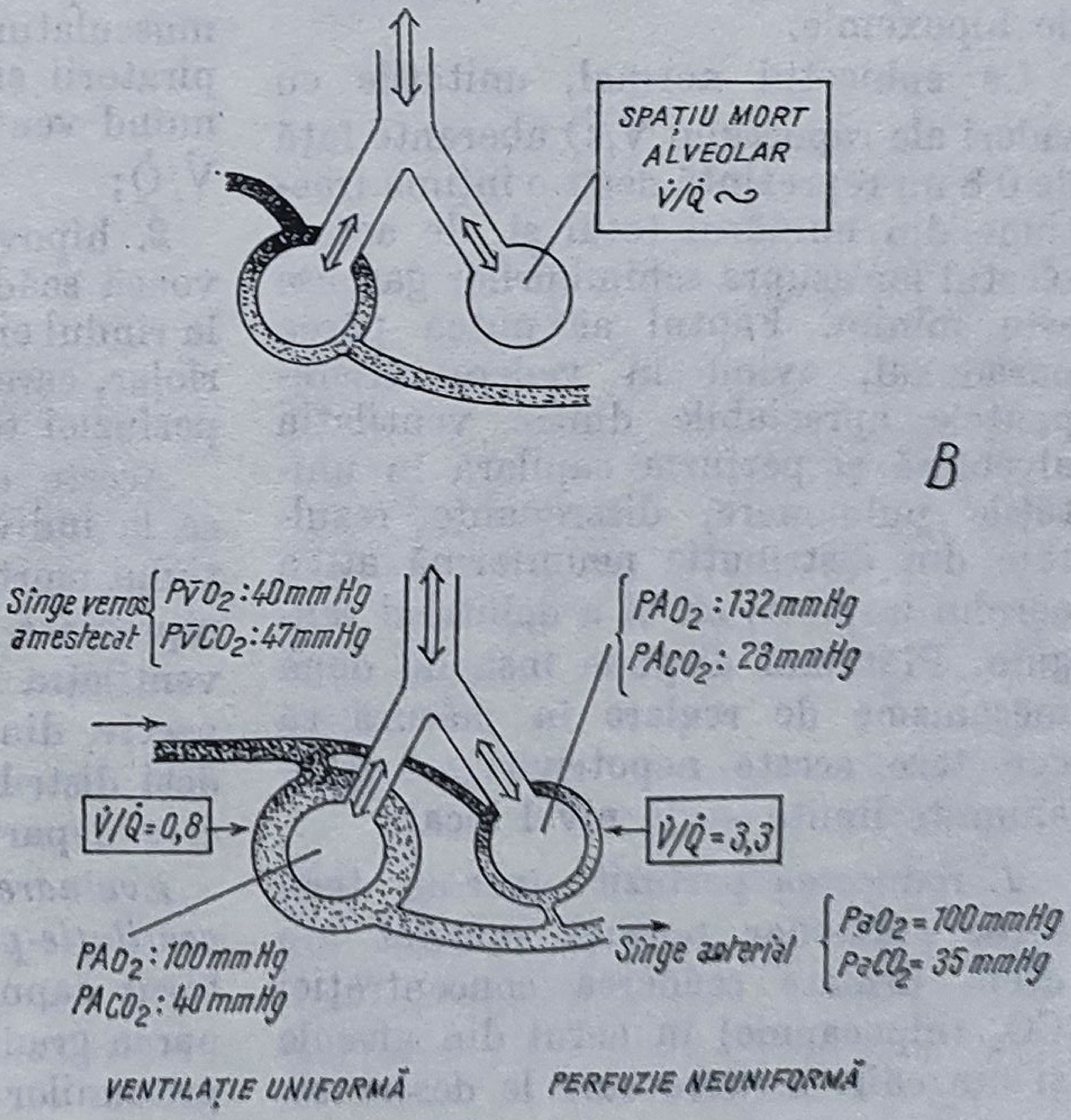
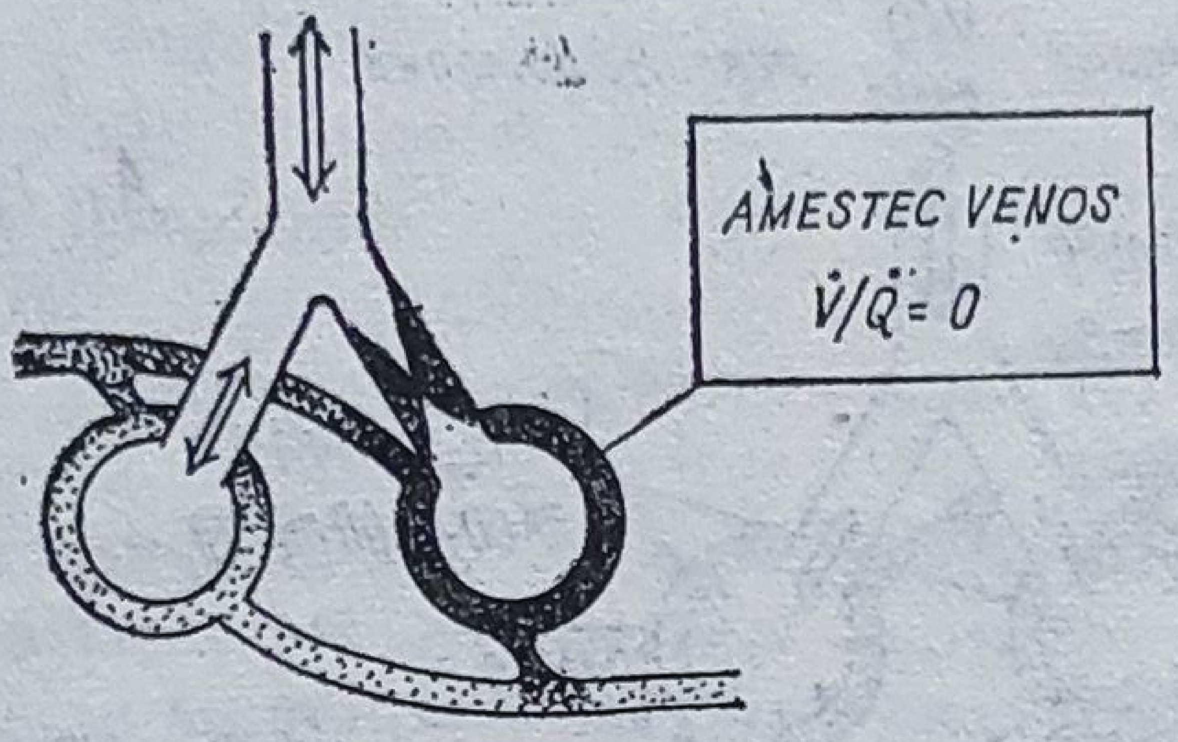


Fig. 37 — Raporturi ventilație-perfuzie

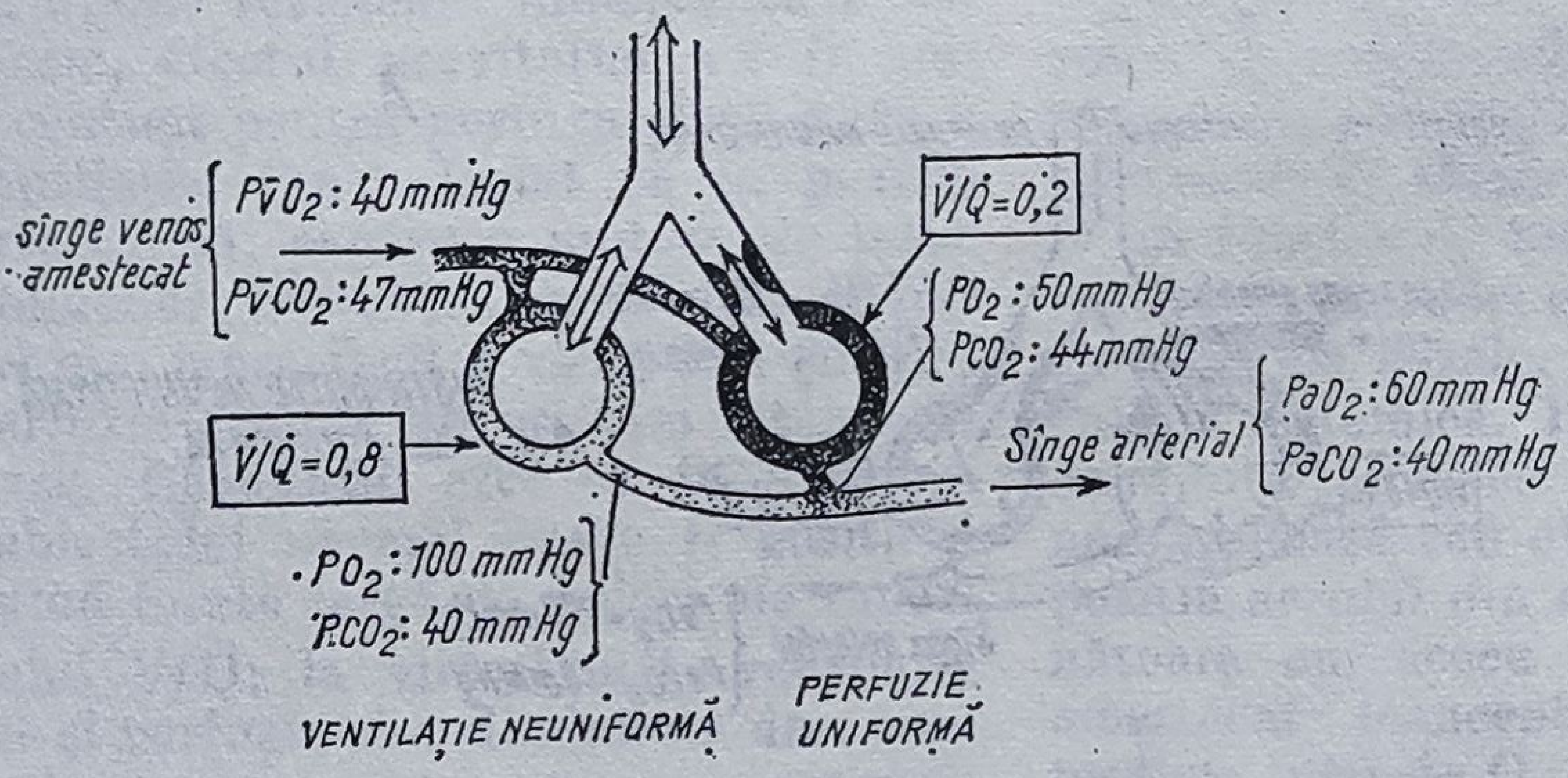
A: raporturi V̇/Q̇ egale în toate unitățile funcționale: A_1 — plămîn ideal; A_2 — distribuție neuniformă atît a V̇, cît și a Q̇ dar ajustată în sensul că unitățile hiperventilate sînt și hiperperfuzate, iar cele hipoventilate primesc un debit sanguin redus; *B*: raporturi V̇/Q̇ inegale prin distribuție neuniformă a Q̇, spațiu mort alveolar;

Fig. 37 (continuare)

C: raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ inegale prin distribuție neuniformă a $\dot{V}$: amestec venos (efect șunt).



C



condiții patologice, o cauză frecventă de hipoxemie.

La subiectul normal, unitățile cu valori ale raportului $\dot{V}/\dot{Q}$ aberante față de 0,8 nu reprezintă decît o infimă fracțiune din numărul total și, de aceea, efectul lor asupra schimburilor gazoase este minim. Faptul ar putea părea paradoxal, avînd în vedere discrepanțele apreciabile dintre ventilația alveolară și perfuzia capilară în unitățile pulmonare, discrepanțe rezultate din distribuția neuniformă atît a aerului inspirat, cît și a debitului sanguin. Plămînul dispune însă de două mecanisme de reglare în măsură să corecteze aceste nepotriviri — între anumite limite — la nivel local:

1. reducerea perfuziei într-un teritoriu pulmonar normal ventilat are drept urmare scăderea concentrației CO_2 (hipocapnie) în aerul din alveole și din căile aerifere care le deservesc, iar hipocapnia provoacă constricția musculaturii netede a bronhiolei respiratorii și a ductului alveolar, diminuînd ventilația și reajustînd raportul $\dot{V}/\dot{Q}$;

2. hipoventilația unui teritoriu provoacă scăderea concentrației O_2, care, la rîndul ei, declanșează un spasm arteriolar, care are ca urmare diminuarea perfuziei teritoriului hipoventilat.

Aceste două mecanisme explică de ce la individul normal ventilația spațiului mort alveolar și amestecul venos reprezintă fracțiuni atît de mici din ventilația alveolară (2—3%) și, respectiv, din debitul cardiac (sub 5%), deși distribuția ventilației și perfuziei este departe de a fi uniformă.

Evaluarea distribuției raporturilor ventilație-perfuzie se poate face cu ajutorul capnogramei sau prin determinarea gradientelor alveolo-arteriale ale presiunilor parțiale ale N_2 și O_2.

Bibliografie selectivă

1. ANTHONISEN, N. R., MILIC-EMILI, J. — *J. appl. Physiol.*, 1966, *21*, 760.
2. BALL, W. C., STEWART, P. B., NEWSHAM, L. G. S., BATES, D. V. — *J. clin. Invest.*, 1962, *41*, 519.
3. BRISCOE, W. A., GURTNER, H. P. — *Fed. Proc.*, 1960, *19*, 381.
4. FOWLER, W. S., — *Physiol. Rev.*, 1952, *32*, 1.
5. MILIC-EMILI, J., HENDERSON, J. A. M., DOLOVICH, M. B., TROP. D., KANEKO, K. — *J. appl. Physiol.*, 1966, *21*, 749.
6. OTIS, A. B., MC. KERROW, C. B., BARTLETT, R. A., MEAD, J., MC., ILROY, M. S., SELVERSTONE, N. J., RADFORD, E. P. JR. — *J. appl. Physiol.*, 1956, *8*, 427.
7. RAHN, H., FENN, W. O. — A graphical Analysis of The Respiratory Gas Exchange. The O_2-CO_2 Diagram, American Physiological Society, Washington, 1955.
8. RAHN, H., FARHI, L. E. — Ventilation, Perfusion and Gas Exchange — the $\dot{V}A/\dot{Q}$ Concept. In: „Handbook of Physiology“, Sect. 3: Respiration, vol. I (sub red. *W. O. Fenn, H. Rahn)*, American Physiological Society, Washington.
9. RILEY, R. L., COURNAND, A. — *J. appl. Physiol.*, 1949, *1*, 825.
10. ROSS, B. B., FARHI, L. E. — *J. appl. Physiol.*, 1960, *15*, 363.
11. WEST J. B. — *Resp. Physiol.*, 1969, *7*, 88.
12. WEST, J. B., DOLLERY, C. T. — *J. appl. Physiol.*, 1960, *15*, 405.
13. WEST, J. B., DOLLERY, C. T., NAIMARK, A. — *J. appl. Physiol.*, 1964, *19*, 713.

DIFUZIUNEA GAZELOR PRIN MEMBRANA ALVEOLO-CAPILARĂ

Etapa critică a schimburilor gazoase în plămîni se desfășoară la nivelul membranei alveolo-capilare, prin care se produce transferul gazelor respiratorii între aerul din alveole și plasma sanguină din capilarele pulmonare. Transferul se face printr-un proces pasiv de difuziune, care este determinat de diferența dintre presiunile parțiale pe care le exercită moleculele de gaz deoparte și de cealaltă a membranei care separă cele două medii (3).

Presiunea parțială a O_2 în aerul alveolar (PAO_2) la subiectul normal, care respiră spontan, în repaus, aer atmosferic la presiunea barometrică existentă la nivelul mării, este de 100 mm Hg, iar presiunea parțială a O_2 în sîngele venos amestecat ($P\overline{v}O_2$), care pătrunde în capilarele pulmonare, măsoară numai 40 mm Hg. Între cele două presiuni există, deci, o diferență (gradient) de 60 mm Hg, care constituie forța ce determină transferul O_2 din aerul alveolar în sîngele capilar pulmonar. Difuziunea O_2 continuă pînă cînd cele două presiuni se egalizează, adică pînă cînd presiunea parțială a O_2 la capătul venos al capilarului pulmonar ajunge la 100 mm Hg.

Diferența de presiune a CO_2 este de sens invers, presiunea parțială a CO_2 în sîngele venos amestecat ($P\overline{v}CO_2$) fiind de 47 mm Hg, iar presiunea gazului în aerul alveolar ($PACO_2$) de 40 mm Hg (în aceleași condiții normale de respirație în repaus, în atmosferă și la presiunea barometrică de 760 mm Hg). Gradientul de 7 mm Hg reprezintă forța motrice activă a difuziunii CO_2, determinînd transferul moleculelor de gaz din mediul în care presiunea lor este mai ridicată (sîngele din capilare) în mediul în care presiunea lor este mai scăzută (aerul alveolar), pînă cînd $P\overline{v}CO_2$ coboară la valoarea $PACO_2$.

Factorii determinanți ai transferului gazos prin membrana alveolo-capilară

Volumul de gaz care străbate membrana alveolo-capilară în unitatea de timp depinde de:

1) proprietățile fizico-chimice ale gazului,

2) caracteristicile membranei,

3) mărimea gradientului de presiune de la nivelul membranei.

1. Dintre proprietățile fizico-chimice ale gazelor care difuzează prin membrana alveolo-capilară rolul predominant îl deține solubilitatea. În cursul transferului prin membrană, moleculele de gaz trec din faza gazoasă în faza lichidă și invers. Moleculele de O_2 din aerul alveolar se solvă în mediul apos al celulelor din peretele alveolar (după ce au străbătut mai întîi pelicula de surfactant) și de aici trec odată cu apa în sînge; în același timp, moleculele de CO_2 urmează calea in-

versă, ieşind din soluţie şi amestecîndu-se în aerul alveolar. Rata de transfer a unui gaz prin membrana alveolo-capilară depinde de coeficientul de solubilitate al gazului în faza lichidă a membranei (coeficientul Bunsen). La 37°C, solubilitatea O_2 în mediu apos este de 0,0239, iar a CO_2, de 0,567 ml gaz/ml lichid, la presiunea de o atmosferă. Dacă celelalte condiţii ale transferului prin membrană sînt egale, CO_2 prezintă o rată de difuziune de 20,3 ori mai mare decît O_2, ceea ce explică de ce în condiţii patologice difuziunea O_2 este afectată mai precoce şi mai sever decît transferul CO_2.

Altă proprietate fizico-chimică a gazelor — greutatea moleculară — nu joacă decît un rol minor: gazele cu moleculă mare, ca de exemplu CO_2, difuzează mai lent decît cele cu greutate moleculară mică, dar rata de difuziune este invers proporţională cu rădăcina pătrată a greutăţii moleculare:

$$\text{Rata de difuziune} = \frac{\text{coeficient de solubilitate}}{\sqrt{\text{greutate moleculară}}}$$

Deşi prezintă o greutate moleculară mai mare, CO_2 difuzează totuşi mult mai repede decît O_2 (care este mai uşor), pentrucă solubilitatea lui în apă este mult mai bună.

2. Grosimea membranei, de care depinde lungimea căii pe care trebuie să o străbată moleculele de gaz în cursul procesului de transfer între aer şi sînge, influenţează rata de difuziune a gazelor. În drumul lor din aerul alveolar la molecula de hemoglobină, moleculele de O_2 trebuie să străbată:

— pelicula de surfactant,

— celulele epiteliului alveolar şi membrana lor bazală,

— substanţa bazală,

— celulele endoteliale capilare şi membrana lor bazală,

— stratul de plasmă intracapilar,

— membrana eritrocitului,

— citoplasma eritrocitului pînă la molecula de hemoglobină.

Grosimea straturilor care alcătuiesc membrana alveolo-capilară, în sensul morfologic, variază între 0,2 şi 0,4 μ, putînd atinge pe alocuri 1,0 μ. În condiţii patologice, grosimea membranei poate să crească, de exemplu, prin proliferare celulară ori prin acumulare de lichid în spaţiul interstiţial, situaţii în care se măreşte distanţa pe care trebuie să o parcurgă moleculele de gaz. Rata de difuziune variază invers proporţional cu lungimea căii pe care trebuie să o străbată gazul din aerul alveolar pînă la molecula de hemoglobină.

Volumul total de gaz care difuzează prin membrana alveolo-capilară în unitatea de timp depinde de suprafaţa membranei disponibilă pentru transfer sau, cu alte cuvinte, rata de difuziune este direct proporţională cu mărimea suprafeţei „funcţionale“ a membranei alveolo-capilare, care, la rîndul său, depinde de mărimea plămînilor, dar şi de distribuţia ventilaţiei alveolare faţă de perfuzia capilarelor în unităţile funcţionale pulmonare. În unităţile ventilate, dar neperfuzate, ori irigate, dar neventilate, difuziunea nu are loc; în asemenea condiţii, suprafaţa funcţională a membranei alveolo-capilare reprezintă suprafaţa totală diminuată cu o mărime care însumează suprafeţele nefuncţionale de la nivelul acestor unităţi. Suprafaţa de difuziune scade în condiţii patologice în care sînt suprimate spaţii alveolare ori capilare pulmonare.

Viscozitatea lichidului prin care are loc difuziunea influenţează de asemenea rata de difuziune, care scade atunci cînd creşte viscozitatea.

3. Diferenţa medie dintre presiunile parţiale ale gazului în aerul alveolar şi în sîngele din capilarele pulmonare

influențează direct proporțional volumul de gaz care difuzează prin membrana alveolo-capilară în unitatea de timp: cu cît diferența medie este mai mare (pentru același gaz, O_2 sau CO_2), cu atît va fi mai mare volumul de gaz care difuzează prin membrană. S-a menționat înainte că diferența sau gradientul presiunilor parțiale ale gazelor separate de membrana alveolo-capilară este de 60 mm Hg pentru O_2 și de 7 mm Hg pentru CO_2.

Diferența de presiune este menținută prin acțiunea convergentă a trei actori:

— ventilația alveolară, care aduce ritmic aer atmosferic în plămîni, împiedică scăderea P_{AO_2} și creșterea P_{ACO_2} ca urmare a schimbului gazos prin membrană;

— perfuzia capilarelor pulmonare aduce continuu la nivelul membranei sînge venos amestecat, astfel că presiunea parțială medie a O_2 în sîngele din capilare este menținută la o valoare inferioară, iar presiunea parțială medie a CO_2 la o valoare superioară presiunilor alveolare;

— reacția chimică ce intervine între O_2 și hemoglobină fixează moleculele de gaz pe măsură ce pătrund în interiorul eritrocitului și, în modul acesta, contribuie la menținerea diferenței de presiune parțială a O_2 între amestecul gazos alveolar și sîngele capilar (8). La rîndul lor, sistemele tampon din sînge sînt o sursă continuă de CO_2, favorizînd prin aceasta menținerea diferenței de presiune parțială a CO_2 între sînge și alveole.

Factorii care influențează rata de difuziune a gazelor prin membrana alveolo-capilară sînt reprezentați sintetic în ecuația:

$$\dot{V} = \frac{Cs \times T \times A \times dP}{\sqrt{m} \times L \times \eta}$$

în care:

- $\dot{V}$ = rata de difuziune (în volume, pe unitatea de timp),
- Cs = coeficientul de solubilitate,
- T = temperatura absolută,
- A = suprafața membranei prin care are loc schimbul gazos,
- dP = gradientul de presiune parțială a gazului,
- m = greutatea moleculară a gazului,
- L = lungimea căii de difuziune (eventual grosimea membranei),
- η = viscozitatea lichidului prin care difuzează gazul.

Gradientul de presiune parțială a gazului (dP) depinde, la rîndul lui, de ventilația alveolară, de perfuzia capilară și de viteza reacțiilor chimice menționate anterior.

Transferul de gaze prin membrana alveolo-capilară este un proces rapid: în cazul unui gaz inert (ce nu se combină cu Hb) care trece din alveolă în sînge, presiunea lui parțială în plasmă atinge valoarea alveolară în 20 msec, după care rămîne constantă. În cazul O_2, gaz care se combină cu hemoglobina, presiunea lui parțială în sînge nu egalizează rapid presiunea alveolară, ci urcă progresiv, dar în primele 10 msec se ajunge la un echilibru între cantitatea de gaz care trece pe unitatea de timp din alveolă în sînge și cantitatea de gaz ce se combină în unitatea de timp cu hemoglobina: presiunea parțială a O_2 în plasmă este funcție de capacitatea de difuziune a membranei și de viteza reacției O_2 cu hemoglobina.

La adultul normal în repaus un eritrocit (sau o unitate de volum de sînge) străbate capilarul pulmonar în aproximativ 0,7 secunde, ceea ce reprezintă de două ori timpul necesar ca presiunea parțială a O_2 din sînge să ajungă la nivelul celei alveolare (7). Timpul de contact între un volum de sînge de o unitate și aerul alveolar poate să scadă apreciabil în condiții

patologice și, în această situație, presiunile parțiale ale O_2 în cele două medii nu mai ating echilibrul.

Capacitatea de difuziune a plămînilor

Mișcarea moleculelor de gaz dintr-o regiune cu activitate chimică (sau presiune parțială) mai mare într-alta cu activitate chimică (sau presiune parțială) mai mică este guvernată de legea difuziunii a lui Fick, exprimată prin ecuația:

$$\dot{V} = \frac{A\alpha d}{L} \cdot P_1 - P_2,$$

în care:

$\dot{V}$ = volumul de gaz, care difuzează pe unitatea de timp printr-o membrană cu suprafața A și grosimea L,

d = constantă, denumită coeficient de difuzibilitate a gazului respectiv în substanța din care este compusă membrana; valoarea d depinde de proprietățile fizice ale acesteia,

α = coeficientul de solubilitate Bunsen al gazului în lichid,

$P_1 - P_2$ = gradientul de presiune parțială a gazului de cele două părți ale membranei.

Evaluarea difuziunii gazelor prin membrana alveolo-capilară potrivit ecuației de mai sus nu este posibilă, pentru că suprafața și grosimea membranei nu pot fi măsurate. Ca urmare, se determină în locul ei capacitatea de difuziune a plămînilor pentru un gaz anumit, de regulă O_2 sau CO.

Capacitatea de difuziune a plămînilor (DL ori simplu D), denumită și factorul de transfer (TL sau T), pentru un gaz anumit este definită drept volumul de gaz, exprimat în ml STPD, care difuzează prin membrana alveolo-capilară într-un minut, pentru o diferență de presiune parțială a gazului respectiv între aerul alveolar și sîngele capilar pulmonar de un mm Hg:

$$DL = \frac{\dot{V}}{P_1 - P_2}$$

în care:

$\dot{V}$ = volumul de gaz transferat în unitatea de timp,

$P_1 - P_2$ = gradientul de presiune parțială a gazului de cele două părți ale membranei alveolo-capilare.

Pentru oxigen, $Do_2 = \dot{V}o_2/P_{Ao_2} - P_{co_2}$,
în care:

P_{Ao_2} este presiunea parțială a O_2 în aerul alveolar, iar

P_{co_2} este presiunea parțială a O_2 în sîngele capilar;

Do_2 se măsoară în ml. min.$^{-1}$ mm Hg^{-1}.

Spre deosebire de coeficientul de difuzibilitate, capacitatea de difuziune a plămînilor (D) este un factor sintetic, care integrează proprietățile fizice ale gazului și ale membranei și variază direct proporțional cu solubilitatea gazului în membrană și cu suprafața „funcțională“ a acesteia și invers proporțional cu grosimea membranei (mai corect, cu lungimea traseului parcurs de moleculele de gaz din aerul alveolar pînă la molecula de hemoglobină) și cu rădăcina patrată a greutății moleculare a gazului.

Termenul de „capacitate de difuziune“ poate induce în eroare în sensul că sugerează că D ar reprezenta transferul gazos maxim posibil în plămîni; corect este ca raportul $\dot{V}o_2/P_A - Pc$ să fie denumit „difuzanță“, dar primul termen a intrat de mult în uz. Difuzanța ar fi totuși o denumire mai potrivită pentru difuzibilitatea și geometria sistemului, luate împreună $\left(D \text{ pentru } \frac{A\alpha d}{L}\right)$.

Prin analogie cu sistemele electrice, capacitatea de difuziune este o conductanță, iar reciproca ei este rezistența

opusă la mişcarea moleculelor de gaz prin membrana alveolo-capilară. Această membrană nu poate fi considerată că se comportă din punct de vedere al difuziunii gazelor ca o entitate omogenă, deoarece aceasta ar necesita ca presiunile parţiale ale gazelor care difuzează prin membrană să fie uniforme în sînge. S-a arătat însă că schimburile gazoase (O_2 şi CO_2) cu hemoglobina din eritrocite nu se desfăşoară suficient de rapid, astfel încît să menţină presiuni parţiale identice în plasmă şi în eritrocite pe toată lungimea capilarului pulmonar. În consecinţă, pentru a avea o reprezentare a difuziunii gazelor în plămîni mai apropiată de realitate este necesar ca, pe lîngă capacitatea de difuziune a plămînilor (DL), calculată cu ajutorul formulei de mai sus, să se determine şi capacitatea de difuziune a membranei pulmonare propriu zise (DM) şi capacitatea de difuziune intracapilară ori a eritrocitului (θVc) (8). Capacitatea de difuziune a membranei pulmonare este definită ca volumul de gaz care difuzează într-un minut pentru un mm Hg diferenţă de presiune parţială între aerul alveolar şi plasma sanguină din afara eritrocitului. DM cuprinde numai calea de difuziune prin structurile interpuse între aer şi plasmă, adică prin pelicula de surfactant, epiteliul alveolar, substanţa bazală şi endoteliul capilar. $DM = 60\ A\alpha d/L$, în care simbolurile au aceeaşi semnificaţie ca în ecuaţia de mai sus, iar 60 reprezintă secundele într-un minut.

Capacitatea de difuziune intracapilară cuprinde numai calea de difuziune dintre punctul în care moleculele de gaz pătrund în plasmă şi punctul în care se combină cu hemoglobina; valoarea ei este dată de θVc, în care θ reprezintă volumul de gaz preluat într-un minut (ml. min^{-1}) de un ml de sînge pentru un gradient de presiune de un mm Hg, iar Vc reprezintă volumul sanguin capilar pulmonar (în ml). Reluînd analogia cu sistemele electrice şi aplicînd-o la transferul O_2 în plămîni, se poate spune că o moleculă de O_2 care trece din aerul alveolar în sînge întîmpină două rezistenţe diferite înainte de a ajunge la molecula de hemoglobină cu care se combină şi anume: rezistenţa membranei pulmonare (1/DM) şi rezistenţa intracapilară ($1/\theta Vc$). Cele două rezistenţe sînt dispuse în serie (deci molecula de O_2 le înfrînge succesiv), aşa că rezistenţa totală opusă la transferul de gaz în plămîni se transcrie astfel:

$$1/DL = 1/DM + 1/\theta Vc,$$

ceea ce arată că rezistenţa totală este suma rezistenţei membranei şi a rezistenţei intracapilare (ori a eritrocitului).

Determinarea capacităţii de difuziune a plămînilor. Transferul CO_2 prin membrana alveolo-capilară este mai rapid decît al O_2 datorită solubilităţii lui mai mari în lichidele din componenţa membranei şi capacităţii de difuziune proporţional mai mari a acesteia pentru CO_2. Ca urmare, în bolile care provoacă tulburări de difuziune prin membrana alveolo-capilară transferul O_2 este diminuat mai precoce şi mai sever decît al CO_2. Este de observaţie curentă faptul că în fibrozele interstiţiale difuze tulburările de difuziune provoacă deseori scăderi severe ale Pao_2 (în jur de 50 mm Hg), în timp ce transferul CO_2 se desfăşoară normal ori este chiar uşor crescut. Apare deci logic ca evaluarea condiţiilor în care se desfăşoară difuziunea gazelor în plămîni să se sprijine pe teste care măsoară transferul O_2 prin bariera aer-sînge.

Capacitatea de difuziune a plămînilor pentru O_2 rezultă din raportul dintre volumul de O_2 transferat din aer în sînge pe minut ($\dot{V}o_2$) şi diferenţa dintre presiunea parţială medie a O_2 în aerul alveolar ($P\bar{A}o_2$) şi presiunea

parțială medie a O_2 în sîngele din capilarele pulmonare ($P\bar{c}O_2$):

$$DO_2 = \dot{V}O_2/PAO_2 - P\bar{c}O_2.$$

Aplicarea în clinică a acestei metode de determinare nu mai prezintă însă astăzi decît un interes teoretic. Calculul capacității de difuziune a O_2 în plămîni nu a putut intra în practica explorării funcționale de rutină din cauza imposibilității de a determina direct $P\bar{c}O_2$ și a impreciziunilor legate de metoda de evaluare indirectă a ei. Într-adevăr, dacă $\dot{V}O_2$ poate fi obținut cu ușurință cunoscînd ventilația/minut a subiectului examinat și concentrațiile O_2 în aerul inspirat și în cel expirat $[(\dot{V}O_2 = \dot{V}(FIO_2 - FEO_2)]$, iar PAO_2 poate fi calculată cu ajutorul ecuației aerului alveolar (vezi pag. 136), dacă se cunoaște $PaCO_2$ și coeficientul respirator, în schimb, estimarea valorii medii a presiunii parțiale a O_2 în sîngele care străbate capilarul pulmonar ridică dificultăți foarte mari, legate de faptul că presiunea parțială a O_2 în sîngele capilar care vine în contact cu aerul alveolar nu crește exponențial cu timpul de tranzit al sîngelui prin capilar, ci creșterea $P\bar{c}O_2$ îmbracă o formă sigmoidă imprimată de forma curbei de disociere a hemoglobinei (vezi pag. 203). Această particularitate, împreună cu faptul că timpul de contact dintre aerul alveolar și sîngele capilar este de două ori mai mare decît este necesar pentru ca $P\bar{c}O_2$ să devină egală cu PAO_2, are drept consecință că valoarea medie a presiunii parțiale a O_2 în sîngele capilar ($P\bar{c}O_2$) este foarte apropiată de PAO_2 și, prin urmare, mici erori la calcularea $P\bar{c}O_2$ provoacă erori mari ale valorilor gradientului $PAO_2 - P\bar{c}O_2$ și, implicit, ale DO_2. Evitarea lor face necesară determinarea DO_2 în condiții de hipoxie (subiectul inspiră un amestec gazos care conține 12—14% O_2), dar tehnica devine prea complicată pentru a putea fi utilizată în examenul clinic de rutină.

Determinarea factorului de transfer al monoxidului de carbon (Tlco) prin membrana alveolo-capilară elimină dificultățile menționate mai sus și pentru aceasta a devenit testul de difuziune pulmonară folosit în mod obișnuit în clinică (3). CO este utilizat ca gaz test în loc de O_2, pentru că datorită afinității foarte mari a hemoglobinei pentru CO (de 210 ori mai mare decît pentru O_2), presiunea parțială a CO în sîngele capilar ($P\bar{c}CO$) nu se modifică apreciabil, chiar dacă cantități mari din acest gaz sînt fixate pe molecula de hemoglobină. Astfel, procentul de saturație a hemoglobinei, determinat de o presiune parțială de O_2 de 100 mm Hg (corespunzînd unui conținut de 14 volume %), se realizează la o presiune parțială de CO de numai 1,46 mm Hg (și un conținut de numai 0,065%). Rezultă deci că $PcCO$ este apropiată de zero, cînd concentrația sanguină a CO este mică. Presiunile parțiale ale CO în aerul alveolar și în sîngele capilar nu ajung la echilibru în cursul unei singure treceri a sîngelui prin capilar. Așa dar, extracția CO din aerul alveolar depinde de viteza cu care moleculele de gaz trec prin membrana alveolo-capilară, deci, de capacitatea de difuziune a acesteia pentru CO și nu de debitul sanguin capilar pulmonar. Mai mult, dinamica preluării CO de către sînge din aerul alveolar diferă de preluarea O_2 prin aceea că sîngele venos amestecat nu conține CO la intrarea în capilarele pulmonare. Afinitatea mare a hemoglobinei pentru CO și absența lui în sîngele venos amestecat fac ca $P\bar{c}CO$ să fie foarte mică și astfel să poată fi neglijată. Capacitatea de ifuziune sau factorul de transfer al CO în plămîni (Tlco) se calculează deci din raportul dintre volumul de CO extras pe minut de către sînge din aerul alveolar ($\dot{V}CO$) și

presiunea parţială a acestui gaz în aerul alveolar (PACO): $Tlco = \dot{V}co/PAco$.

Determinarea Tlco se poate face fie prin tehnica respiraţiei unice *(single breath)*, fie prin tehnica ventilaţiei în regim stabil *(steady state)*. Prima tehnică este cea mai mult folosită, pentru că este acceptată cu uşurinţă de bolnavi şi poate fi executată rapid, deci aplicabilă la investigaţii în serii mari (6).

Valorile normale ale Tlco se înscriu între 20—40 $ml \cdot min^{-1}$ $mmHg^{-1}$. Ele variază cu sexul, vîrsta (1) şi înălţimea.

Înmulţind valoarea Tlco cu factorul 1,23 (rezultat al diferenţelor de solubilitate şi greutate moleculară) se află TLo_2. Capacitatea de difuziune a O_2 în plămîni este aşa dar de 1,23 ori mai mare decît a CO.

Capacitatea de difuziune variază la subiectul normal cu:

— volumul alveolar (VA), Tl creşte cu VA (5): la volum alveolar mai mare corespunde o mai mare suprafaţă de schimb gazos, prin care se transferă un volum mai mare de gaz pe unitatea de timp; normalizînd factorul de transfer în funcţie de VA, se obţine coeficientul de transfer (K), care variază cu sexul şi vîrsta ($Kco = Tlco/VA$);

— poziţia corpului: în poziţie culcată, Tl creşte cu 15—20% comparativ cu valorile obţinute în poziţie ortostatică, ca urmare a creşterii volumului sanguin pulmonar sau a unei distribuţii mai uniforme a debitului sanguin în poziţia culcată, de unde o mai bună adaptare a perfuziei la ventilaţie, astfel mărindu-se suprafaţa funcţională de schimb gazos;

— efortul muscular: capacitatea de difuziune a plămînilor creşte la individul normal în cursul efortului muscular cu 25—30% prin: creşterea ventilaţiei unor anumite zone (recrutarea de spaţii alveolare ţinute „în rezervă"), creşterea perfuziei pulmonare şi ameliorarea distribuţiei raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ (ceea ce aduce Pcco foarte aproape de zero), creşterea concentraţiei hemoglobinei datorită descărcării adrenosimpatice şi contracţiei splenice (2) (4).

În condiţii patologice Tl diminuă:

— *prin reducerea suprafeţei de schimb gazos:*

— pierderea de ţesut pulmonar (distrugere — emfizem — sau rezecţie),

— ocluzia regională a căilor aerifere mici (BPOC),

— ocluzia regională a capilarelor pulmonare (embolie, vasoconstricţie),

— spaţii alveolare ventilate dar neperfuzate, sau irigate, dar neventilate;

— *prin alungirea trcseului de difuziune:*

— îngroşarea membranei alveolo-capilare (fibroze),

— acumulare de lichid în alveole (edem intraalveolar) sau în membrana alveolo-capilară (edem interstiţial),

— creşterea distanţei de difuziune intracapilară odată cu diminuarea concentraţiei de hemoblobină (anemie).

Bibliografie selectivă

1. COHN, J. E., CARROLL, D. G., ARMSTRONG, B. W., SHEPHARD, R. H., RILEY, R. L. — *J. appl. Physiol.*, 1954, *6*, 588.
2. FILLEY, G. F., MacINTOSH, D. J., WRIGHT, G. W. — *J. clin. Invest.*, 1954, *33*, 530.
3. FORSTER, R. E. — Diffusion of Gases. In: „Handbook of Physiology", Sect. 3: Respiration, vol. I, cap. 33 (sub red. *W. O. Fenn, H. Rahn)*, American Physiological Society, Washington, 1955.
4. KRUMHOLZ, R. A., KING, L. H. jr., ROSS, J. C. — *J. appl. Physiol.*, 1963, *18*, 1 180.
5. MILLER, J. M., JOHNSON, R. L. — *J. clin. Invest.*, 1966, *45*, 493.
6. PIIPER, J., SIKAND, R. S. — *Resp. Physiol.*, 1966, *1*, 75.
7. ROUGHTON, F. J. W. — *Amer. J. Physiol.*, 1945, *143*, 621.
8. ROUGHTON, F. W. J., FORSTER, R.E. — *J. appl. Physiol.*, 1957, *11*, 290.

SCHIMBURILE GAZOASE ÎN PLĂMÎNI

Procesele simultane ale ventilației alveolare, perfuziei sanguine pulmonare și difuziunii prin membrana alveolo-capilară permit realizarea unui schimb continuu de O_2 și CO_2 între sîngele care străbate patul capilar pulmonar și aerul atmosferic.

Un adult normal care respiră aer atmosferic în repaus la nivelul mării preia pe minut din atmosferă aproximativ 300 ml O_2 și elimină 255 ml CO_2.

Amestecurile gazoase asemănătoare aerului atmosferic se supun *legii gazelor perfecte*, conform căreia volumul ocupat de fiecare moleculă din amestec depinde numai de presiune și de temperatură și nu de natura gazului. Această proprietate este codificată de *legea lui Dalton*, potrivit căreia fiecare gaz dintr-un amestec exercită o presiune proporțională cu concentrația lui, iar presiunea totală a amestecului gazos care este aerul atmosferic (presiunea barometrică), reprezintă suma presiunilor parțiale ale gazelor care alcătuiesc amestecul.

Aerul atmosferic ajunge în alveole ca aer inspirat sau aer traheal, încălzit la temperatura corpului și saturat cu vapori de apă. Cu fiecare mișcare inspiratorie, în plămîni pătrunde un amestec gazos alcătuit din oxigen, azot și mici cantități de bioxid de carbon, argon și alte gaze inerte. În 100 volume de aer atmosferic uscat (fără vapori de apă) și la nivelul mării se găsesc 20,93 volume O_2, 78,09 volume N_2, 0,03 volume CO_2 și 0,95 volume gaze inerte, reprezentate în special de argon. În căile aerifere superioare și în trahee aerul este încălzit și umidificat pînă la saturație cu vapori de apă, proveniți din pelicula de lichid ce acoperă mucoasa conductelor aerifere. Vaporii de apă adăugați amestecului gazos exercită o presiune parțială care variază cu temperatura aerului, la temperatura normală a corpului (37°) presiunea parțială a vaporilor de apă fiind de 47 mm Hg. În aerul traheal presiunea totală a gazelor din amestec este egală cu presiunea barometrică (P_B) minus presiunea parțială a vaporilor de apă (P_{H_2O}), deci, la nivelul mării și la temperatura normală a corpului, presiunea amestecului gazos uscat este de $760 - 47 = 713$ mm Hg.

Potrivit legii lui Dalton, presiunea parțială a fiecărui gaz din amestec este dată de produsul dintre concentrația fracțională a gazului și presiunea totală a amestecului gazos uscat. La nivelul mării, gazele din aerul traheal exercită următoarele presiuni parțiale:

O_2:	$713 \times 0{,}2093 =$	149,2 mm Hg
CO_2:	$713 \times 0{,}0003 =$	0,2 mm Hg
N_2:	$713 \times 0{,}7809 =$	556,8 mm Hg
Gaze inerte:	$713 \times 0{,}0095 =$	6,8 mm Hg
	Total	713,0 mm Hg

Valoarea mică a presiunii parțiale a CO_2 în aerul inspirat nu are efect asupra ventilației, așa că nu este luată în considerație, iar concentrația gazelor inerte este însumată celei a N_2 pentru că nici unul din aceste gaze nu

participă la schimbul gazos. Ca urmare, aerul inspirat este considerat a fi alcătuit din 21% O_2 și 79% N_2, exercitînd presiuni parțiale de 150 și, respectiv, 563 mm Hg.

Aerul expulzat din plămîni cu fiecare expirație are o compoziție diferită, conținînd mai puțin O_2 și mai mult CO_2, datorită schimburilor gazoase care au avut loc la nivel alveolar.

Concentrațiile fracționale și presiunile parțiale ale gazelor din aerul expirat sînt prezentate comparativ cu valorile aerului inspirat în tabelul IX.

TABELUL IX

COMPOZIȚIA AERULUI INSPIRAT ȘI A CELUI EXPIRAT

	O_2		CO_2		N_2		H_2O	Total
	%	mm Hg	%	mm Hg	%	mm Hg	mm Hg	mm Hg
Aer inspirat	21,0	150	0,0	0	79,0	563	47	760
Aer expirat	16,5	118	4,0	28	79,5	567	47	760

Cînd cantitățile de O_2 preluat și de CO_2 eliminat sînt egale, volumul de aer expirat este egal cu cel inspirat. În mod normal, însă, eliminarea CO_2 este mai mică decît prelevarea de O_2 și astfel volumul expirat este mai mic. Ca urmare, ventilația/minut expiratorie va fi mai mică decît ventilația/minut inspiratorie, diferența dintre valorile lor depinzînd de mărimea raportului dintre eliminarea CO_2 ($\dot{V}co_2$)[1] în aer și aportul de O_2 ($\dot{V}o_2$) în sînge. Raportul $\dot{V}co_2/\dot{V}o_2$ poartă numele de *raport de schimb gazos respirator* și, cînd schimbul gazos decurge în regim constant *(steady state)* și depozitele de O_2 și CO_2 ale organismului rămîn nemodificate, devine egal cu *coeficientul respirator*, care caracterizează metabolismul celular.

Relațiile cantitative dintre variabilele schimbului gazos pulmonar sînt exprimate sub forma unor ecuații, în care sînt folosite simbolurile convenționale (v. Abrevieri).

Mărimea schimbului unui anumit gaz în plămîni este dată de diferența dintre cantitatea inspirată și cantitatea expirată în unitatea de timp.

Deoarece concentrația CO_2 în aerul inspirat este practic egală cu zero, volumul de CO_2 eliminat în unitatea de timp ($\dot{V}co_2$) este dat de produsul dintre concentrația fracțională a CO_2 în aerul expirat ($FEco_2$) și ventilația pe minut în expirație ($\dot{V}E$):

$$\dot{V}co_2 = FEco_2 \times \dot{V}E$$

În schimb, prelevarea (aportul sau consumul) de O_2/minut ($\dot{V}o_2$) este rezultatul diferenței dintre volumul de O_2 inspirat și cel expirat, fiecare fiind reprezentat de produsul dintre ventilația/minut și concentrația fracțională a O_2 măsurate în faza ventilatorie respectivă:

$$\dot{V}o_2 = (\dot{V}I \times FIo_2) - (\dot{V}E \times FEo_2)$$

Exemplu:

$\dot{V}I = 6,3$ l.min.$^{-1}$; $FIo_2 = 0,21$; $FIco_2 = 0,0$
$\dot{V}E = 6,2$ l.min^{-1}; $FEo_2 = 0,165$; $FEco_2 = 0,04$
$\dot{V}o_2 = (\dot{V}I \times FIo_2) - (\dot{V}E \times FEo_2) = (6,3 \times 0,21) - (6,2 \times 0,165) = 1,323 - 1,023 = 0,300$ l. min^{-1} (300 ml · min^{-1})
$\dot{V}co_2 = (\dot{V}E \times FEco_2) - (\dot{V}I \times FIco_2) = (6,2 \times 0,04) - 0 = 0,248$ l.min^{-1}(248 ml.min^{-1})

[1] Punctul deasupra literei înseamnă ventilație sau, cu alte cuvinte, volum în funcție de timp.

$\dot{V}o_2$ şi $\dot{V}co_2$ exprimă numărul de molecule într-un volum standard şi un volum existent în organism (cum ar fi, de exemplu, în cazul volumelor pulmonare). Pentru aceasta, în calculele de mai sus, valorile ventilaţiei/minut ($\dot{V}I$ şi $\dot{V}E$) trebuie aduse la condiţii de temperatură şi presiune standard (adică la 0°C şi 760 mm Hg) şi fără vapori de apă: STPD *(standard temperature and pressure, dry)*.

Determinarea $\dot{V}o_2$ şi a $\dot{V}co_2$ presupune măsurarea $\dot{V}I$ şi $\dot{V}E$, prin metoda spirografică ori cu ajutorul pneumotahografului şi determinarea concentraţiilor fracţionale ale O_2 şi CO_2 cu ajutorul analizoarelor de gaze, care folosesc metoda celulei galvanice pentru O_2 şi absorbţia în spectru infraroşu pentru CO_2.

Valorile normale ale $\dot{V}o_2$, în condiţii de metabolism bazal (repaus muscular şi digestiv, echilibru termic), variază cu sexul, vîrsta şi suprafaţa corporală (tabelul X); în schimb, variaţiile interindividuale, încadrul aceleaşi categorii, sînt în limite strînse.

Valoarea normală a $\dot{V}co_2$ este: $\dot{V}o_2 \times \times 0,85$ (0,85 reprezintă valoarea medie a coeficientului respirator şi înseamnă că pentru 100 molecule de O_2 utilizate de organism se produc 85 molecule de CO_2).

Cantităţile de O_2 consumat şi de CO_2 produs depind de activitatea organismului; ele cresc în efortul muscular.

TABELUL X

DETERMINAREA VALORII TEORETICE A $\dot{V}o_2$

Vîrsta (ani)	Sexul	
	Bărbaţi	Femei
1	1 270	1 270
2	1 255	1 255
3	1 230	1 225
4	1 205	1 190
5	1 180	1 160
6	1 155	1 125
7	1 135	1 090
8	1 110	1 050
9	1 085	1 025
10	1 055	1 020
11	1 030	1 000
12	1 020	990
13	1 015	967
14	1 010	940
15	1 000	910
16	992	885
17	978	870
18	960	860
19	940	852
20	926	848
25	900	845
30	885	842
35	875	840
40	870	838
45	865	830
50	860	815
55	850	800
60	840	785
65	825	775
70	810	760
75	795	750
80	780	740

Factorul metabolic (după FLEISCH) corespunzător vîrstei şi sexului subiectului se înmulţeşte cu suprafaţa corporală (după DUBOIS).

Se obţine numărul de calorii standard pe 24 de ore (metabolism bazal). Se calculează valoarea Vo_2 împărţind cifra obţinută cu 7.

Spaţiul mort şi ventilaţia alveolară

Sub aspectul relaţiei dintre structură şi funcţie, plămînii pot fi consideraţi ca fiind constituiţi dintr-o componentă cu funcţie de convecţie — căile aerifere —, prin care se efectuează transportul aerului, şi o componentă cu funcţie de schimb gazos — spaţiile alveolare. Prin pereţii conductelor aerifere nu se produce schimb gazos cu sîngele, excepţie făcînd doar bronhiolele respiratorii, în pereţii cărora se găsesc alveole. Aerul rămas în canalele aerifere la sfîrşitul mişcării inspiratorii păstrează compoziţia aerului inspirat şi constituie aerul din spaţiul mort, care va fi eliminat ca atare în prima parte a expiraţiei următoare (13). Cea mai mare parte din volumul de aer inspirat pătrunde

în spațiile alveolare, unde intră în schimb gazos cu sîngele capilar pulmonar, constituind fracțiunea alveolară a aerului inspirat. Volumul curent (VT) inspirat în cursul unei mișcări ventilatorii se compune, deci, dintr-un volum de spațiu mort (Vsm) și unul alveolar (VA):

$$VT = Vsm + VA.$$

Analizoarele de gaze cu răspuns rapid, de tipul analizorului de CO_2 în spectru infraroșu, permit să se urmărească variațiile concentrațiilor gazelor respiratorii în cursul unei expirații (4). Astfel s-a arătat că FE_{CO_2} variază în funcție de volumul expirat (2). La indivizii sănătoși, respirînd în aer atmosferic, curba FE_{CO_2}: VE (capnograma) poate fi împărțită în trei faze (fig. 38):

1) aerul eliminat la începutul expirației, avînd aceeași compoziție cu aerul atmosferic, deci, lipsit de CO_2, este aerul care la sfîrșitul inspirației precedente a rămas în conductele aerifere, în spațiul mort;

2) un amestec de aer din spațiul mort și de aer alveolar, în care concentrația CO_2 în aerul expirat crește rapid și curba desenează un S asimetric, mai abrupt în prima parte;

3) aer exclusiv alveolar, curba înscriind un platou ușor ascendent, care indică o compoziție gazoasă aproape constantă.

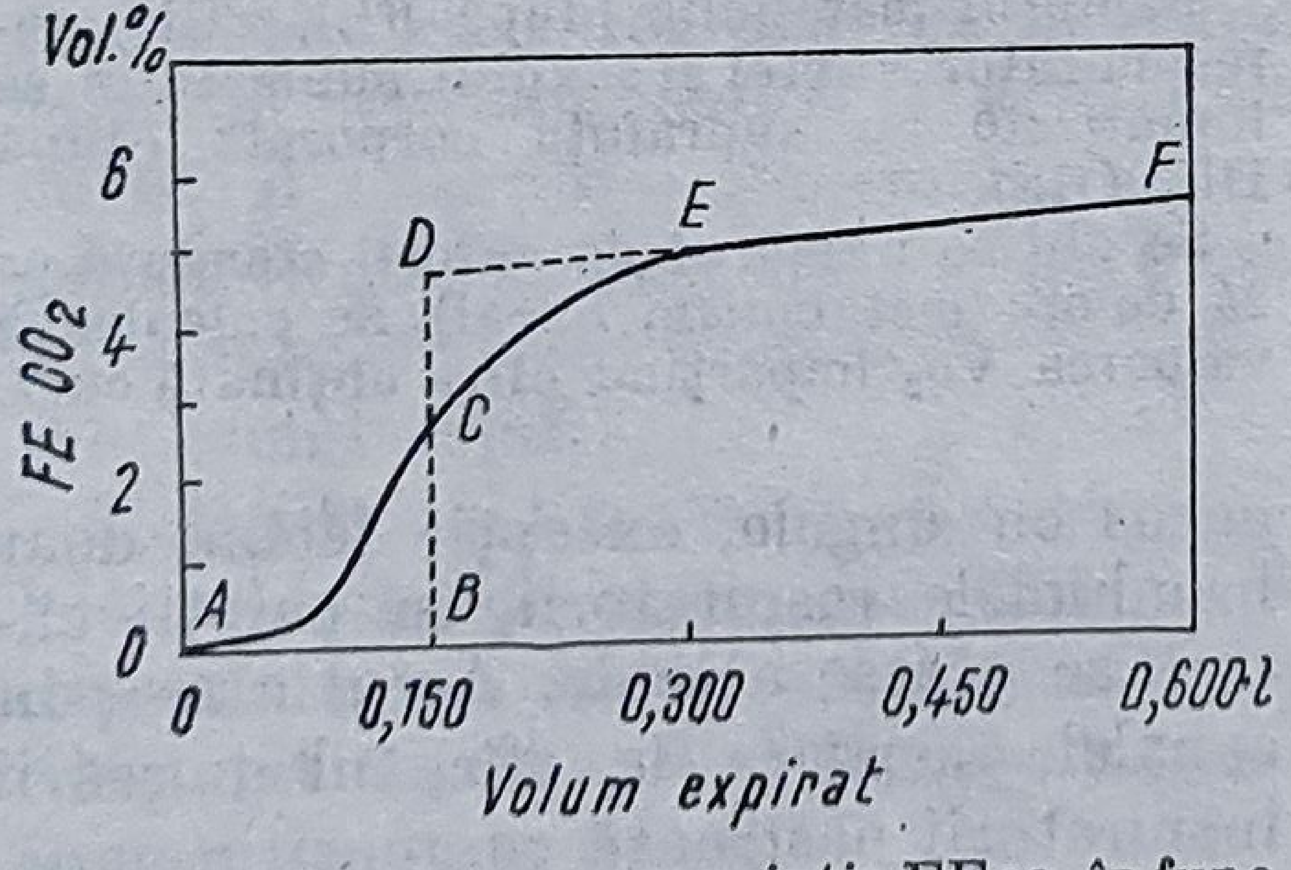


Fig. 38 — Capnograma: variația FE_{CO_2} în funcție de volumul de aer expirat. A: începutul expirației; F: sfîrșitul expirației. Perpendiculara pe axa volumelor DB intersectează traseul ACEF astfel încît suprafața ABC este egală cu suprafața CDE. În această situație, AB = volumul spațiului mort.

Volumul de aer cu compoziția aerului atmosferic, care rămîne în căile aerifere la sfîrșitul inspirației și este primul eliminat cînd începe expirația, reprezintă *spațiul mort anatomic.* El poate fi măsurat pe curba FE_{CO_2}: VE (capnograma), potrivit teoremei valorii medii, cu condiția ca amestecul aerului alveolar cu cel provenit din spațiul mort să se facă uniform, condiție de altfel realizată în mod satisfăcător la individul normal.

Valorile normale la adult variază cu înălțimea (7), valoarea medie fiind 150 ml; raportat la greutatea corporală, Vsm crește cu 2,2 ml/kg. El reprezintă aproximativ 25% din VT.

Volumul curent expirat cuprinde deci un volum de aer cu compoziția aerului inspirat, care în mod normal este egal cu spațiul mort anatomic și un volum de aer alveolar, alcătuit din eșantioane provenite din toate spațiile alveolare ventilate:

$$VT = Vsm + VA.$$

Tot astfel și ventilația/minut expiratorie însumează ventilația spațiului mort ($\dot{V}sm$) și ventilația alveolară ($\dot{V}A$), definită ca fracțiunea din ventilația/minut care ia parte la schimburile gazoase.

$$\dot{V}E = \dot{V}sm + \dot{V}A.$$

Deoarece, prin definiție, schimburi gazoase nu au loc în spațiul mort, ci numai în VA, aportul de O_2 și eliminarea de CO_2 pot fi calculate tot atît de bine din valorile ventilației alveolare și ale concentrațiilor gazelor respiratorii în aerul alveolar, ca și din ventilația expiratorie/minut și concen-

trațiile în aerul expirat. Ecuațiile respective devin:

$$\dot{V}O_2 = \dot{V}A \times FIO_2 - \dot{V}A \times FAO_2$$ și

$$\dot{V}CO_2 = \dot{V}A \times FACO_2,$$

FAO_2 și $FACO_2$ fiind concentrațiile fracționale ale O_2 și CO_2 în aerul alveolar.

Din ecuația $\dot{V}CO_2$ de mai sus se obține:

$$FACO_2 = \dot{V}CO_2/\dot{V}A$$

sau, exprimînd în termeni de presiune parțială:

$$PACO_2 = 863 \times \dot{V}CO_2/\dot{V}A$$

(863 este un factor care permite convertirea a concentrațiilor în presiuni parțiale: $863 = \frac{273 + 37}{273} \times 760$).

Aceasta este o ecuație fundamentală în fiziologia schimburilor gazoase în plămîni, pentru că statuează relațiile dintre PCO_2 alveolară, producerea de CO_2 și ventilația alveolară (11) (13). Din ea rezultă că presiunea parțială a CO_2 alveolar este invers proporțională cu ventilația alveolară sau, cu alte cuvinte, menținerea $P\bar{A}CO_2$ la un nivel constant — condiție primordială pentru ca schimburile gazoase să se poată desfășura în mod normal — depinde de exactitatea ajustării ventilației alveolare față de nevoia de a elimina excesul de CO_2 din sîngele capilar pulmonar. O diminuare a ventilației alveolare, fără ca eliminarea CO_2 să se modifice, determină creșterea $P\bar{A}CO_2$ (hipercapnie), după cum hiperventilația alveolară la $\dot{V}CO_2$ constant diminuă $P\bar{A}CO_2$ (hipocapnie). Pentru o valoare dată a $\dot{V}CO_2$, $P\bar{A}CO_2$ și $\dot{V}A$ variază în sens opus de-a lungul unei hiperbole (fig. 39). Cînd valoarea $\dot{V}CO_2$ se modifică, variațiile $PACO_2$ și $\dot{V}A$ se înscriu pe o altă hiperbolă (altă linie izometabolică); pentru a satisface toate valorile de $\dot{V}CO_2$ posibile se pot construi multiple linii izometabolice. Această relație se aplică în condițiile în care ventilația se modifică cea dintîi și nu este valabilă în cazurile în care perturbarea inițială este creșterea CO_2 în aerul alveolar ori în sîngele arterial.

Concentrația CO_2 în aerul expirat este rezultatul amestecului de aer alveolar cu aerul provenit din spațiul mort. $FECO_2$ este totdeauna mai mică decît $FACO_2$. Diferența este determi-

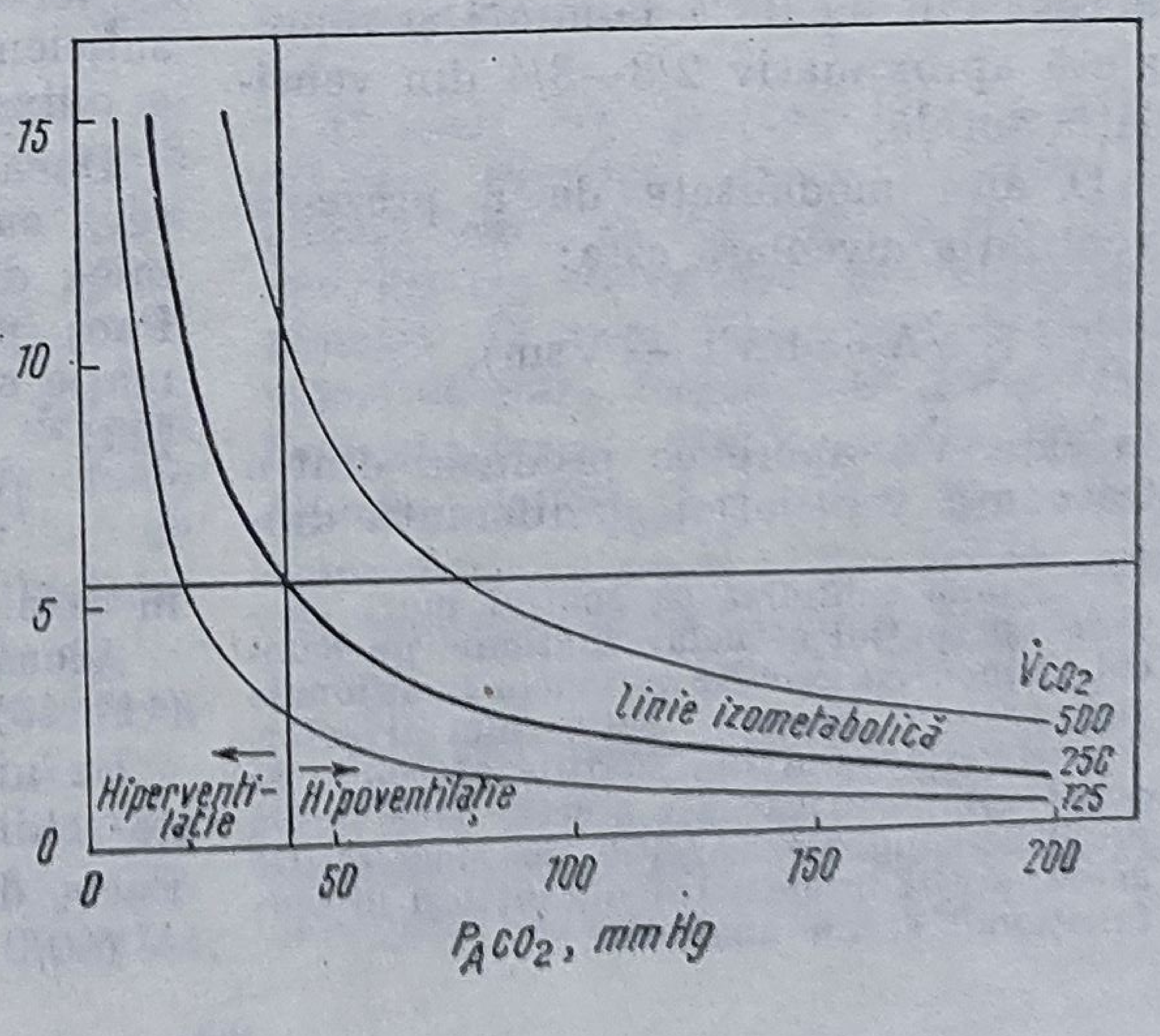


Fig. 39 — Relația dintre $PACO_2$ și $\dot{V}A$ la valori diferite ale $\dot{V}CO_2$. Curba îngroșată reprezintă linia izometabolică pentru $\dot{V}CO_2 = 250$ ml. min^{-1}. Celelalte două curbe reprezintă linii le izometabolice la $\dot{V}CO_2$ de 500 și, respectiv, 125 ml. min^{-1} (după Kao, F. — Respiratory Physiology, Ed. Excerpta Medica, Amsterdam, 1972).

nată de diluarea aerului alveolar (bogat în CO_2) cu aer din spațiul mort (lipsit de CO_2). Ecuația lui Bohr permite să se calculeze volumul spațiului mort[1]:

$$FE_{CO_2} \times VT = (FI_{CO_2} \times Vsm) + (FA_{CO_2} \times VA),$$

ceea ce arată că CO_2 expirat însumează CO_2 din volumul de aer din spațiul mort și CO_2 din volumul de aer alveolar. Deoarece

$$VA = VT - Vsm$$

$$FE_{CO_2} \times VT = (FI_{CO_2} \times Vsm) + FA_{CO_2}(VT - Vsm)$$

rezultă că

$$Vsm = \frac{FA_{CO_2} - FE_{CO_2}}{FA_{CO_2} - FI_{CO_2}} VT,$$

iar cînd $FI_{CO_2} = 0$,

$$Vsm = \frac{FA_{CO_2} - FE_{CO_2}}{FA_{CO_2}} VT.$$

O ecuație similară permite determinarea ventilației alveolare:

$$\dot{V}A = \dot{V}E \times FE_{CO_2}/FA_{CO_2}.$$

La adultul normal în repaus, $\dot{V}A$ măsoară în medie $4\ l \cdot min^{-1}$ și reprezintă aproximativ 2/3—3/4 din ventilația totală.

O altă modalitate de a prezenta ventilația alveolară este:

$$\dot{V}A = f(VT - Vsm),$$

în care $\dot{V}A$ apare ca produsul dintre frecvența ventilației și diferența dintre volumul curent și volumul spațiului mort.

Ecuația de mai sus scoate în evidență faptul că schimbul gazos devine mai eficient, dacă ventilația sporește prin creșterea volumului curent, decît dacă augmentarea se datorește exclusiv creșterii frecvenței ventilației. În această din urmă eventualitate crește ventilația spațiului mort, pentru că fiecare ciclu ventilator conține o porțiune de aer din spațiul mort; dimpotrivă, creșterea $\dot{V}E$ prin mărirea VT se însoțește de creșterea $\dot{V}A$, devreme ce Vsm rămîne constant.

Factorii determinanți ai compoziției aerului alveolar. Compoziția aerului alveolar diferă de aceea a aerului inspirat pentru că, la nivelul alveolelor parte din O_2 este schimbat cu CO_2. Dacă raportul de schimb gazos respirator este 1,0 adică dacă pentru fiecare moleculă de O_2 care trece în sînge este eliminată în alveole o moleculă de CO_2, suma presiunilor parțiale alveolare a O_2 și a CO_2 este egală cu presiunea parțială a O_2 în aerul inspirat. De exemplu, la nivelul mării și la temperatura de 37°, $PI_{O_2} = 149$ mm Hg; dacă raportul $\dot{V}_{CO_2}/\dot{V}_{O_2}$ este 1,0 și $PA_{CO_2} = 40$ mm Hg, $PA_{O_2} = 149 - 40 = 109$ mm Hg; așa dar, este suficient să se determine PA_{CO_2} pentru a putea calcula PA_{O_2}.

Dacă raportul $\dot{V}_{CO_2}/\dot{V}_{O_2}$ este subunitar, suma $PA_{O_2} + PA_{CO_2}$ este mai mică decît PI_{O_2}; în această condiție, PA_{O_2} poate fi evaluată cu o aproximație satisfăcătoare cu ajutorul ecuației:

$$PA_{O_2} = PI_{O_2} - (PA_{CO_2}/R),$$

în care $R = \dot{V}_{CO_2}/\dot{V}_{O_2}$.

Aceasta este *ecuația aerului alveolar* (11) 13).

La nivelul mării, pentru un raport de schimb gazos respirator de 0,85 și PA_{CO_2} de 40 mm Hg, $PA_{O_2} = 149 - (40/0{,}85) = 102$ mm Hg.

[1] Trebuie subliniat că spațiul mort anatomic și spațiul alveolar anatomic nu coincid în mod necesar cu volumele funcționale ale spațiului mort și ale aerului alveolar. O parte din aerul din spațiile alveolare se poate comporta ca „aer mort", dacă nu se produc schimburi gazoase cu sîngele. De aceea, acești termeni trebuie înțeleși în sens funcțional și nu anatomic.

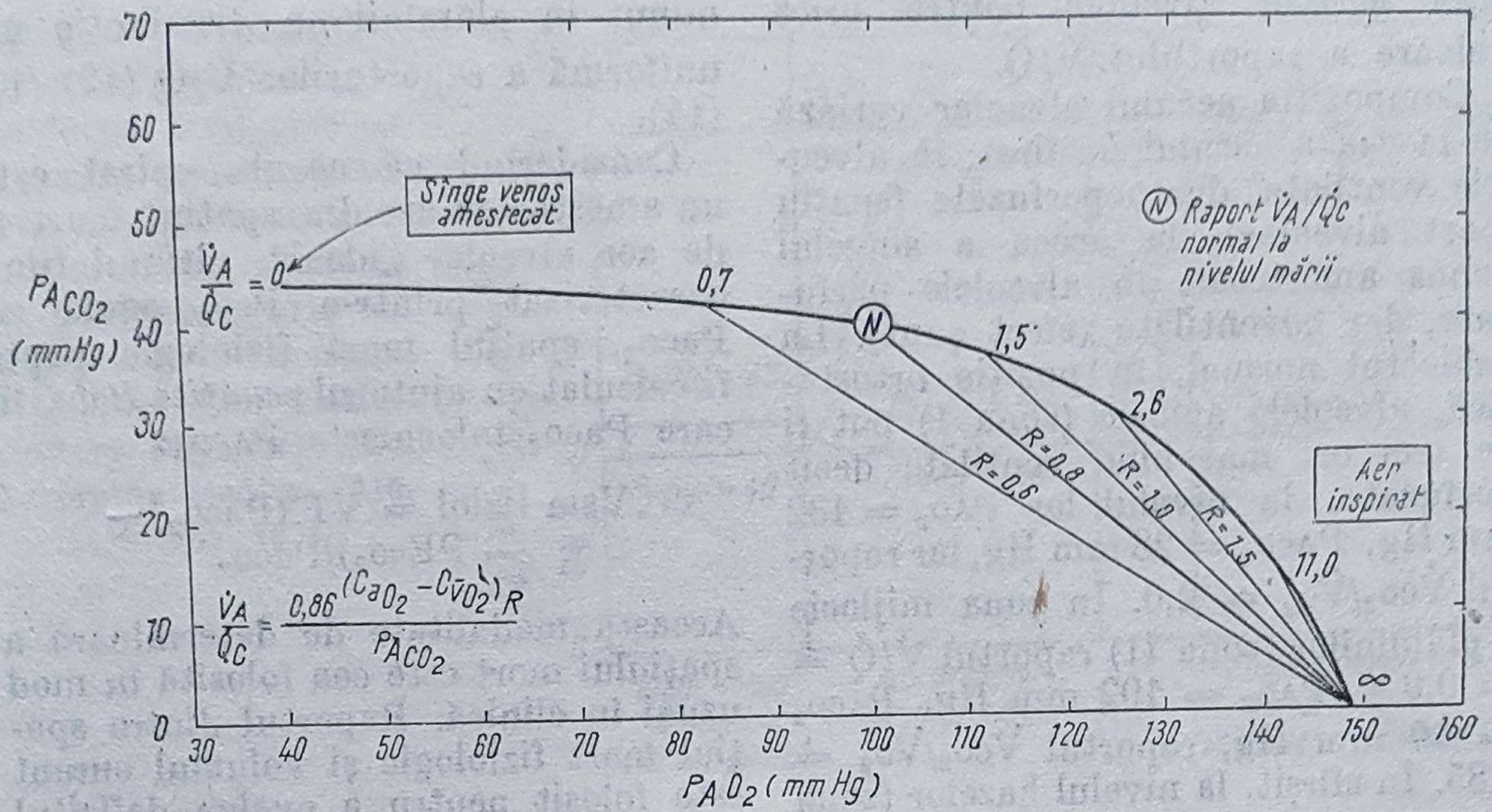


Fig. 40 — Diagrama $Po_2 - Pco_2$, cînd subiectul inspiră aer atmosferic la nivelul mării, iar presiunile parțiale ale O_2 și CO_2 în sîngele venos amestecat sînt în limite normale. Curba însumează toate valorile $\dot{V}/\dot{Q}$ posibile. iar cele patru drepte care o intersectează sînt situate la 4 valori diferite ale raportului de schimb gazos (după H. Rahn și O. Fenn: A graphical analysis of the respiratory gas exchange: The $O_2 - CO_2$ diagram. Washington, Amer. Physiol. Soc., 1955).

Rahn și Fenn (10) au reprezentat grafic în diagrama $O_2 - CO_2$ (fig. 40), pe de o parte, interdependența dintre PIo_2, PAo_2 și $PAco_2$ și, pe de alta, raportul de schimb gazos respirator. Cu ajutorul acestei diagrame se poate afla efectul modificării uneia dintre variabilele menționate mai sus asupra compoziției aerului alveolar.

Prelevarea de O_2 și eliminarea de CO_2, precum și raportul de schimb gazos respirator, depind de ventilația și perfuzia alveolelor și de aceea prezintă variații în limite largi de la o alveolă la alta.

Alveolele hiperventilate față de perfuzia lor (raport ventilație/perfuzie mare) se caracterizează prin valori de $PAco_2$ joase, augmentarea gradientului de presiune parțială a CO_2 dintre sînge și aer și, ca urmare, creșterea extracției de CO_2 din sînge. Concomitent, hiperventilația determină mărirea PAo_2 în aceste alveole, dar, odată hemoglobina saturată, aportul de O_2 pentru o unitate de sînge atinge maximum, astfel că aportul total este determinat de mărimea debitului sanguin și nu de ventilație. Schimbul gazos în alveolele cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mare are drept caracteristică o eliminare de CO_2 mai mare decît aportul de O_2 și, deci, un raport $\dot{V}co_2/\dot{V}o_2$ supraunitar.

Alveolele hipoventilate în raport cu perfuzia prezintă valori ridicate de $PAco_2$, care se apropie de valorile Pco_2 din sîngele venos amestecat (aproximativ 47 mm Hg), dar mai ales valori de PAo_2 foarte mult diminuate. Datorită formei diferite a curbelor de disociere a O_2 și a CO_2 din sînge, hipoventilația locală reduce eliminarea CO_2 mai mult decît prelevarea de O_2 și, ca urmare, raportul $\dot{V}co_2/\dot{V}o_2$ scade.

Dacă se cunoaște forma curbelor de disociere ale O_2 și CO_2 și presiunile parțiale ale gazelor din sîngele venos amestecat, poate fi calculată compo-

ziția aerului alveolar pentru orice valoare a raportului $\dot{V}/\dot{Q}$.

Compoziția aerului alveolar variază de la cea a aerului inspirat, în alveolele ventilate, dar neperfuzate (spațiu mort alveolar), la aceea a sîngelui venos amestecat, în alveolele perfuzate, dar neventilate (efect șunt). La subiectul normal, în poziție ortostatică, alveolele apicale (zona I) pot fi de trei ori mai bine ventilate decît perfuzate: la nivelul lor $P_{AO_2} = 132$ mm Hg, $P_{ACO_2} = 28$ mm Hg, iar raportul $\dot{V}_{CO_2}/\dot{V}_{O_2} = 2,0$. În zona mijlocie a plămînilor (zona II) raportul $\dot{V}/\dot{Q} = 0,9$ și $P_{AO_2} = 102$ mm Hg, $P_{ACO_2} = 40$ mm Hg, raportul $\dot{V}_{CO_2}/\dot{V}_{O_2} = 0,85$. În sfîrșit, la nivelul bazelor (zona III) raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ atinge pe alocuri 0,63; în aceste teritorii $P_{AO_2} = 89$ mm Hg, $P_{ACO_2} = 42$ mm Hg și raportul $\dot{V}_{CO_2}/\dot{V}_{O_2} = 0,65$. Se observă că gradientul vertical de presiune pleurală și gravitația, care sînt răspunzătoare de distribuția neuniformă a raporturilor ventilație/perfuzie la omul normal, sînt în același timp generatoarele unui gradient vertical de P_{AO_2} și P_{ACO_2}.

Efectul distribuției neuniforme a raporturilor ventilație/perfuzie asupra schimburilor gazoase se exprimă prin mărimea spațiului mort fiziologic și a gradientului alveolo-arterial de P_{O_2}.

Prin spațiu mort fiziologic se înțelege cota din ventilația totală irosită din punct de vedere al schimburilor gazoase, în sensul că nu contribuie nici la oxigenarea și nici la depurarea sîngelui de CO_2. Spațiul mort fiziologic include spațiul mort anatomic și spațiul mort alveolar, ultimul fiind definit drept diferența dintre ventilația alveolară necesară pentru a elimina un volum de CO_2 pe minut în plămînii cu distribuție $\dot{V}/\dot{Q}$ omogenă și ventilația alveolară actuală prin care se elimină un același volum de CO_2 pe minut în plămînii cu distribuție neuniformă a raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ (12) (13) (14).

Considerînd că aerul expirat este un amestec de aer din spațiul mort și de aer alveolar „ideal", ultimul fiind caracterizat printr-o P_{CO_2} egală cu Pa_{CO_2}, spațiul mort fiziologic poate fi calculat cu ajutorul *ecuației Bohr*, în care Pa_{CO_2} înlocuiește P_{ACO_2}:

$$V_{sm\ fiziol} = V_T\,(Pa_{CO_2} - PE_{CO_2})/Pa_{CO_2}$$

Această modalitate de determinare a spațiului mort este cea folosită în mod uzual în clinică. Raportul dintre spațiul mort fiziologic și volumul curent este folosit pentru a evalua deficitul de eliminare a CO_2.

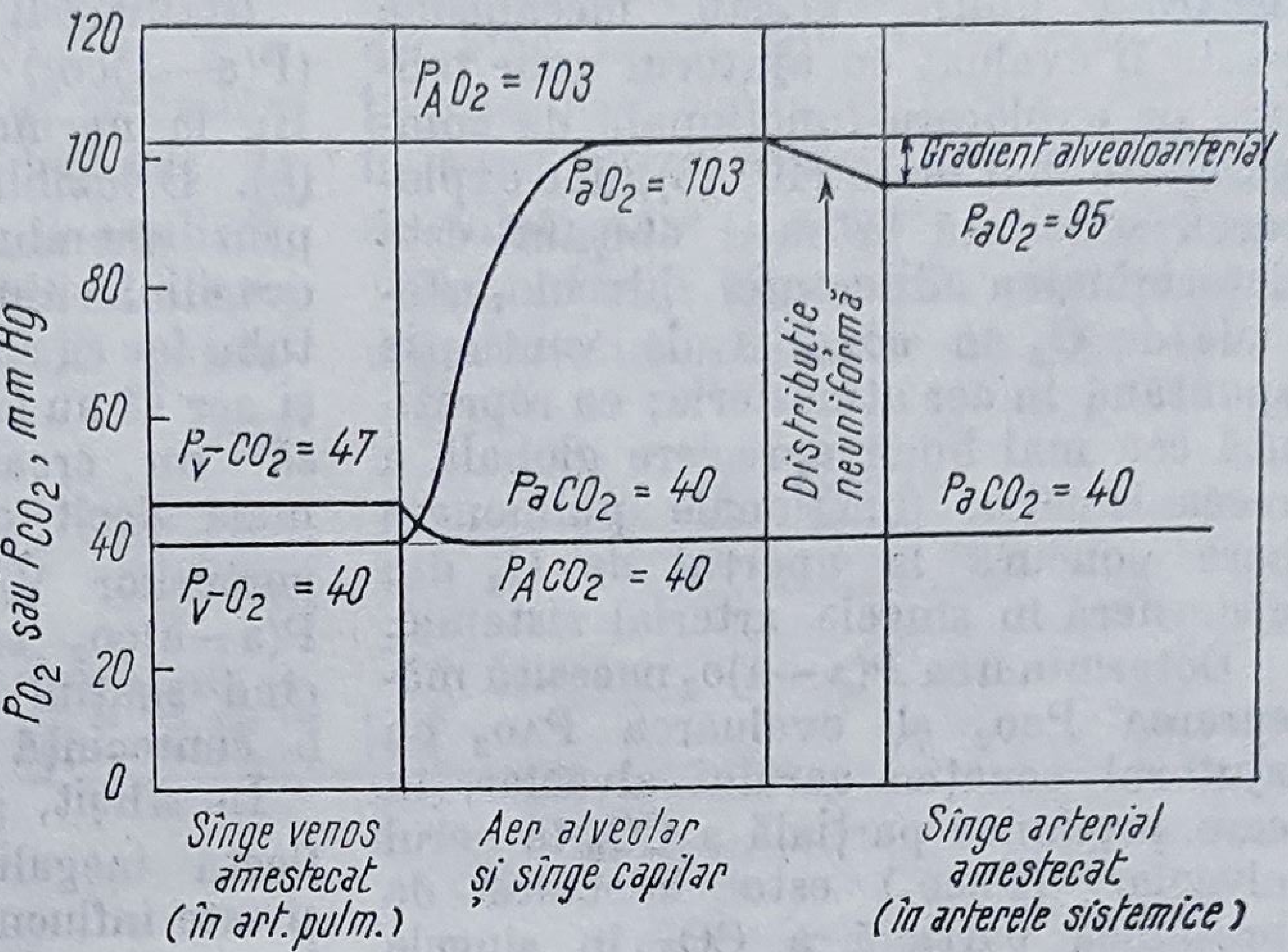
Gradientul alveolo-arterial de O_2 [$P(A-a)_{O_2}$]. La subiectul normal Pa_{O_2} este întotdeauna inferioară P_{AO_2}, dar diferența (gradientul) este mică: 5 mm Hg la 20 de ani, crește la 20 mm Hg la 75 de ani. Formula de predicție este:

$$P\,(A-a)\,_{O_2}\ (\text{mm Hg}) = 2,5 + 0,21 \times \text{vîrsta în ani}\ (9).$$

Gradientul apare în ciuda faptului că la capătul venos al capilarului pulmonar P_{O_2} este egală cu P_{AO_2}. Sîngele arterial sistemic este un amestec de sînge provenit din toate capilarele pulmonare și din vasele care scurtcircuitează circulația capilară pulmonară și în care compoziția gazoasă este aceea a sîngelui venos amestecat (fig. 41). Gradientul alveolo-arterial de O_2 observat la normal are o dublă origine (5):

a) o mică fracțiune a debitului cardiac (mai puțin de 5%) șuntează capilarele pulmonare și trece din venele bronșice în venele pulmonare și de aici în ventriculul stîng ori prin venele Thebesius direct în ventricul — *șuntul anatomic;*

Fig. 41 — Reprezentare grafică a schimbului gazos dintre aerul alveolar şi sîngele capilar pulmonar. Gradientul alveolo-arterial de O_2 rezultă în cea mai mare parte din inegalitatea raportului $\dot{V}/\dot{Q}$ (după Kao, F: Respiratory Physiology, Ed. Excerpta Medica, Amsterdam, 1971).



b) o fracţiune din debitul sanguin pulmonar trece prin unităţi funcţionale cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mic şi, ca urmare, are un deficit de O_2, care, datorită formei pe care o are curba de disociere a hemoglobinei, nu poate fi compensat prin amestecare cu volumele de sînge provenite din teritoriile cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ ridicate — *şuntul fiziologic.*

Determinarea şuntului. Cantitatea de O_2 din sîngele care pătrunde în circulaţia sistemică într-un minut însumează contribuţiile alveolelor ventilate şi perfuzate şi a şuntului fiziologic (1). Aceasta se poate transpune în ecuaţie astfel:

$$\dot{Q}T \times Cao_2 = \dot{Q}s \times C\bar{v}o_2 + (\dot{Q}T - \dot{Q}s)\ Cco_2,$$

în care:

$\dot{Q}T$ = debitul cardiac total,

$\dot{Q}s$ = debitul sanguin şuntat,

Cao_2, $C\bar{v}o_2$ şi Cco_2 = conţinutul de O_2 al sîngelui arterial, al sîngelui venos amestecat şi, respectiv, al sîngelui care părăseşte capilarele pulmonare.

Mărimea şuntului, exprimată în procente din debitul cardiac, se obţine cu ajutorul ecuaţiei:

$$\dot{Q}s/\dot{Q}T \times 100 = Cco_2 - Cao_2/(Cco_2 - C\bar{v}o_2) \times 100.$$

În condiţii patologice, gradientul alveolo-arterial de O_2 poate să crească prin (6):

1) creşterea numărului alveolelor perfuzate dar neventilate, sau perfuzate în exces faţă de ventilaţia lor, fie pentru că li s-a micşorat ventilaţia, fie pentru că a crescut perfuzia; în aceste condiţii creşte şuntul fiziologic („efect şunt");

2) creşterea cotei din debitul cardiac care scurtcircuitează circulaţia pulmonară trecînd din inima dreaptă în inima stîngă prin căi vasculare normale ori patologice (anastomoze arterio-venoase); în aceste condiţii creşte debitul de şunt anatomic şi

3) îngreunarea transferului O_2 prin membrana alveolo-capilară — tulburări de difuziune (vezi capitolul respectiv).

$P(A-a)o_2$ cuprinde aşa dar o componentă generată de tulburări de distribuţie şi una dependentă de perturbarea difuziunii. Rolul ce revine

fiecăruia dintre aceste mecanisme poate fi evaluat cu ajutorul unor tehnici de explorare funcțională de complexitate mai mare (10) (5), dar explorarea solicitată în mod obișnuit este determinarea diferenței alveolo-arteriale de O_2 în condiții de ventilație spontană în aer atmosferic; ea reprezintă cea mai bună apreciere globală a mecanismelor funcționale pulmonare care concură la aportul de O_2 din atmosferă în sîngele arterial sistemic.

Determinarea $P(A-a)O_2$ necesită măsurarea PaO_2 și evaluarea PAO_2 cu ajutorul ecuației aerului alveolar, în care presiunea parțială a CO_2 în aerul alveolar ($PACO_2$) este înlocuită de presiunea parțială a CO_2 în sîngele arterial ($PaCO_2$); ultima este preferată celei dintîi, pentru că reprezintă o valoare medie (ideală) a PCO_2 din toate alveolele, pe cînd $PACO_2$ este influențată de tensiunea CO_2 din alveolele cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mic.

Presiunea parțială alveolară medie a O_2, calculată prin această variantă, reprezintă o valoare ideală, în sensul că nu există în realitate în alveole, deoarece formula prin care este obținută presupune că toate alveolele au același raport ventilație/perfuzie, ceea ce nu se întîmplă în realitate; dar această accepțiune facilitează analiza distribuției actuale a raporturilor ventilație/perfuzie.

Contribuția șuntului anatomic, a tulburărilor de distribuție și a celor de difuziune la mărimea gradientului alveolo-arterial pot fi evaluate, dacă se dă subiectului să inspire amestecuri gazoase cu valori diferite de PIO_2: la valori joase tulburările de difuziune sînt răspunzătoare de cea mai mare parte a $P(A\text{-}a)O_2$, pe cînd la PIO_2 mare difuziunea nu mai joacă vreun rol limitativ pentru schimbul gazos, tulburările de distribuție dispărînd în cea mai mare parte și gradientul alveolo-arterial care mai persistă fiind provocat doar de șuntul anatomic (11).

Gradientul arterio-alveolar de CO_2 ($P(a-A)CO_2$) este mai mic de 5 mm Hg la normali, indiferent de vîrstă (8). Difuzibilitatea mai bună a CO_2 prin membrana alveolo-capilară și cvasiliniaritatea disocierii bicarbonatului fac ca schimbul de CO_2 între sînge și aer să nu fie perturbat și $P(a-A)CO_2$ să nu crească peste limita normală decît cînd neuniformitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ devine foarte mare; $P(a-a)CO_2$ se mărește, în special, cînd spațiul mort alveolar crește ca o consecință a emboliei pulmonare.

În sfîrșit, gradientul de N_2 (3) reflectă inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ și este influențat în special de valorile joase ale acestora.

Natura oscilatorie a ciclului respirator. În cele expuse anterior, plămînii au fost considerați drept un aparat în care schimbul gazos se desfășoară după un model nonoscilant și omogen. În realitate, compoziția aerului alveolar este afectată deopotrivă de caracterul oscilator al fluxului de aer în și din plămîni, după cum este supusă și unor variații în timp dependente de rata de difuziune a gazelor între aer și sînge. Astfel, în cursul inspirației, compoziția aerului alveolar nu este modificată de la început, pentru că primii ml de aer care pătrund aici au aceeași compoziție cu amestecul gazos alveolar (este aerul alveolar expulzat la sfîrșitul expirației și rămas în căile aerifere); de abia după ce au fost inspirați aproximativ 150 ml (la adult) pătrunde în alveole aer proaspăt, care schimbă treptat concentrațiile gazelor. Intre timp, procesul difuziunii schimbă compoziția gazoasă a sîngelui care străbate capilarele, de la aceea a sîngelui venos amestecat, la aceea a sîngelui arterializat. Pe măsură ce arterializarea se împlinește, difuziunea prin membrana alveolo-capilară diminuă și concomitent și efectele ei asupra compoziției aerului alveolar. Variația acesteia în

expirație este, deopotrivă, rezultatul variației fluxului de aer expirat și a ratei de difuziune. Procesul schimbului gazos apare, astfel, deosebit de complex; pentru a putea fi analizat, se impun soluții al căror obiectiv este să stabilească condiții medii ponderate, care să aproximeze cît se poate de bine fluctuațiile temporale menționate mai sus. Ecuațiile prezentate în acest capitol reprezintă modalități de soluționare a acestei complexități.

Schimburile gazoase în plămîni sînt reprezentate schematic în fig. 42.

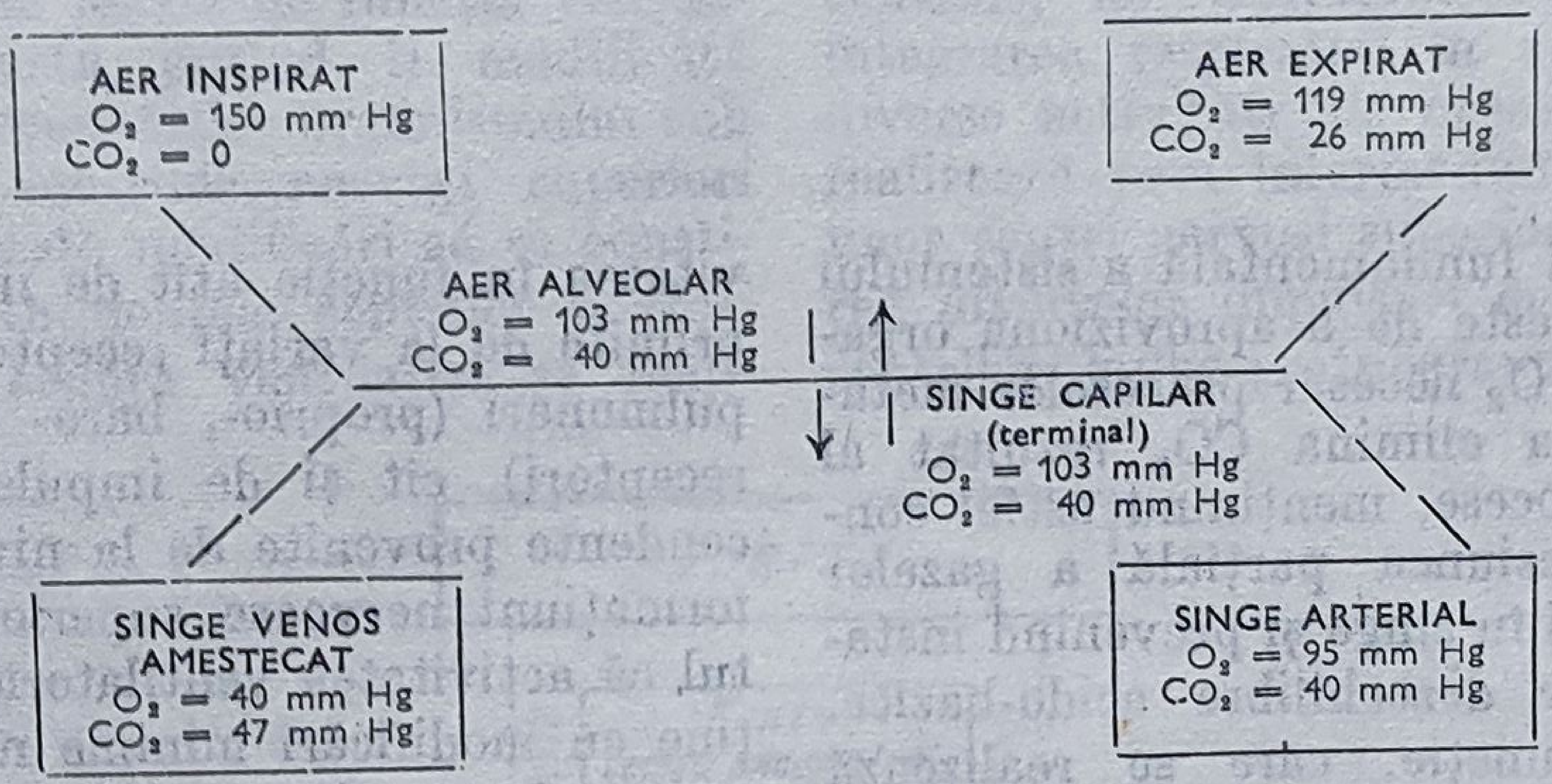


Fig. 42 — Reprezentare schematică a schimburilor gazoase în plămîni. Valori normale cînd se respiră în aer atmosferic, la presiune barometrică de 760 mm Hg.

Bibliografie selectivă

1. BARTELS, H. E., BUCHERL, M., MOCHIZUKI, M., NIEMANN, G. — *Pflüger Arch. ges. Physiol.*, 1956, *262*, 478.
2. BARTELS, J., SEVERINGHAUS, J.W. FORSTER, R. E., BRISCOE, W. A., BATES, D. V. — *J. clin. Invest.*, 1954, *33*, 41.
3. BRISCOE, W. A., GURTNER, H. P. — *Fed. Proc.*, 1960, *19*, 381.
4. COMROE, J. H. JR., FOWLER, W. S. — *Amer. J. Med.*, 1951, *10*, 408.
5. FARHI, L. E. — Recent Advances in Respiratory Physiology. Ventilation-Perfusion Relationship and Its Role in Alveolar Gas Exchange, W. H. Arnold, Londra, 1965.
6. FARHI, L. E., RAHN, H. — *J. appl. Physiol.*, 1955, *7*, 699.
7. HART, M. C., ORZALESI, M. M. COOK, C. D. — *J. appl. Physiol.*, 1963, *18*, 519.
8. LENFANT, C. — *J. appl. Physiol.*, 1963, *18*, 1 090.
9. MELLEMGAARD, K. — *Acta physiol. scand.*, 1966, *67*, 10.
10. RAHN, H., FENN, W. O. — A Graphical Analysis of Respiratory Gas Exchanges. The O_2—CO_2 Diagram, American Physiological Society, Washington, 1955.
11. RILEY, R. L., COURNAND, A. — *J. appl. Physiol.*, 1949, *1*, 825.
12. ROSS, B. B., FARHI, L. E. — *J. appl. Phisiol.*, 1960, *15*, 363.
13. ROSSIER, P. H., BÜHLMANN, A. MÜLLER, H. R. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1953, *83*, 577, 604.
14. SEVERINGHAUS, J. W., STUPFEL, M — *J. appl. Physiol.*, 1957, *10*, 335.

REGLAREA RESPIRAȚIEI

Funcția fundamentală a sistemului respirator este de a aproviziona organismul cu O_2 necesar proceselor metabolice și a elimina CO_2 rezultat al acestor procese, menținînd astfel constantă presiunea parțială a gazelor respiratorii în sînge și prevenind instalarea unor dezechilibre acido-bazice. Această funcție, care se realizează printr-o coordonare adecvată a sistemului respirator cu sistemele cardiovascular și sanguin, are ca verigă finală ventilația pulmonară, care, prin succesiunea ritmică a inspirațiilor și expirațiilor, menține constantă compoziția aerului alveolar și, prin aceasta, concentrația gazelor sanguine.

Contracțiile și relaxările ritmice și coordonate ale musculaturii respiratorii realizează modificări adecvate ale frecvenței și/sau profunzimii respirațiilor în funcție de necesitățile metabolice ale organismului. Această activitate fundamentală este reglată și coordonată de formațiuni nervoase speciale — centrii respiratori bulbo-protuberanțiali — care, prin descărcări ritmice proiectate pe motoneuronii medulari care inervează musculatura respiratorie, produc contracția și relaxarea succesivă ce constituie substratul motor al inspirației și, respectiv, al expirației. La rîndul lor centrii bulbo-protuberanțiali, deși dotați cu activitate autonomă, își modifică activitatea în funcție atît de informațiile primite de la variați receptori toraco-pulmonari (proprio-, baro- și chemoreceptori), cît și de impulsurile descendente provenite de la nivelul unor formațiuni nervoase superioare. Faptul că activitatea ventilatorie se menține cu modificări minime numai sub controlul centrilor bulbo-protuberanțiali, atunci cînd se face o secțiune a trunchiului cerebral deasupra punții, dovedește importanța funcțională majoră a impulsurilor provenite de la diverși receptori, impulsurile de la centrii nervoși superiori realizînd integrarea funcției respiratorii în economia organismului.

Mișcările respiratorii trebuie să fie coordonate și integrate cu alte funcții motorii care utilizează aceiași mușchi (postura, efortul fizic, deglutiția etc.), după cum este necesară și adaptarea funcției respiratorii în diverse activități vegetative (termoreglare, digestie etc.), în care temporar intensitatea proceselor metabolice diferă de cea obișnuită. Coordonarea și integrarea funcției respiratorii în aceste condiții se face de către anumiți centri nervoși superiori, în special hipotalamusul și sistemul limbic.

În sfîrșit, modificări temporare ale ventilației se mai produc și cu ocazia vorbitului, cîntatului, fluieratului, rî-

sului, după cum pot fi provocate şi voluntar modificări temporare atît ale frecvenţei respiraţiilor (hiperpnee sau hipopnee pînă la apnee), cît şi ale ritmului respirator. Dar, în afara acestor modificări conştiente şi/sau voluntare ale ventilaţiei, s-a dovedit şi posibilitatea elaborării unor reflexe condiţionate legate de funcţia ventilatorie, aceasta putînd fi modificată adecvat necesităţilor organismului sub influenţa centrilor nervoşi superiori fără ca aceste modificări să se conştientizeze. Influenţele centrilor nervoşi superiori asupra ventilaţiei se realizează, fie prin intermediul modificării activităţii centrilor bulbo-protuberanţiali, fie prin impulsuri care ajung direct la motoneuronii spinali, pe căi separate de cele bulbare.

Respiraţia ritmică obişnuită este controlată, deci, reflex, prin impulsuri generate în reţeaua de neuroni ai trunchiului cerebral, a cărei activitate este permanent modificată adecvat prin stimuli nervoşi şi chimici, care acţionează asupra unor foarte variate cîmpuri receptoare periferice şi/sau centrale, iar adaptarea complexă şi integrarea respiraţiei în cadrul unor diverse activităţi ale organismului se realizează prin intermediul activităţii unor centri nervoşi superiori. Integrarea diverselor impulsuri de la nivelul centrilor bulbo-protuberanţiali, de la centrii nervoşi superiori, de la proprioceptorii musculo-tendinoşi ai musculaturii respiratorii şi, poate, de la alţi receptori are loc în final la nivelul motoneuronului spinal (23).

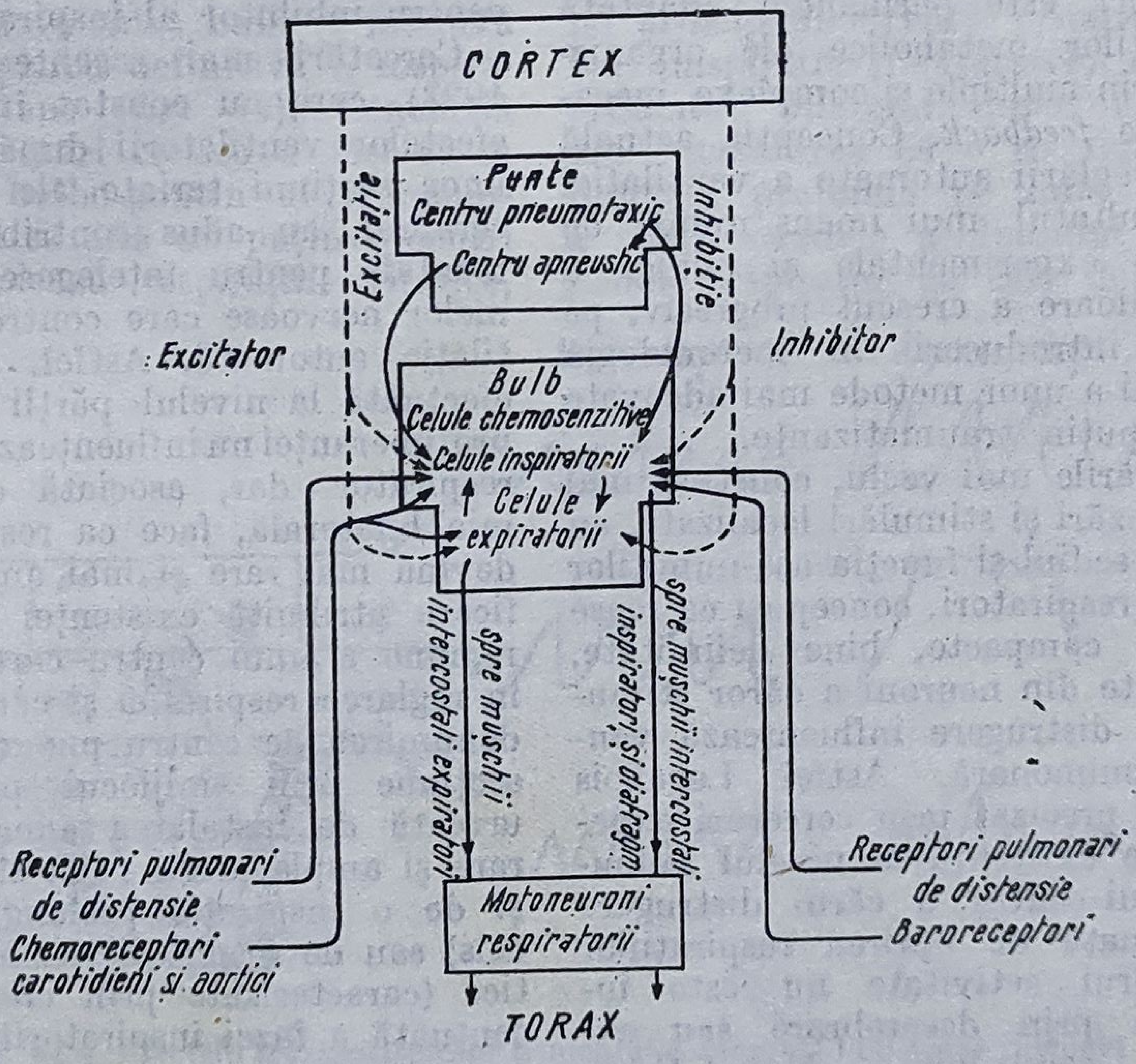


Fig. 43 — Schema componentelor controlului respiraţiei (reprodusă după Mountcastle V.B. 1974).

Reglarea „automată" a ventilației

Numeroase cercetări, mai ales experimentale, au precizat că în condiții obișnuite de viață reglarea automată a ventilației este realizată de către o serie de structuri nervoase situate în formațiunea reticulată bulbo-protuberanțială, insuficient delimitate spațial, dotate cu capacitatea de a descărca ritmic impulsuri care, ajunse pe calea tracturilor bulbo-spinale la motoneuronii medulari, provoacă contracția ritmică a musculaturii respiratorii. Activitatea acestor formațiuni nervoase, denumite înainte „centrii" respiratori, este permanent adaptată necesităților metabolice ale organismului prin multiple și complexe mecanisme de *feedback*. Concepția actuală asupra reglării automate a ventilației este rezultatul unui imens număr de cercetări experimentale și clinice a căror valoare a crescut progresiv, pe măsura introducerii în metodologia cercetării a unor metode mai adecvate și mai puțin traumatizante.

Cercetările mai vechi, constînd mai ales în lezări și stimulări localizate, au precizat sediul și funcția așa-numiților „centri" respiratori, concepuți ca mase nervoase compacte, bine delimitate, constituite din neuroni a căror stimulare sau distrugere influențează ventilația pulmonară. Astfel Legallois (1824) a precizat prin cercetări experimentale existența la nivelul bulbului a unui centru, a cărui distrugere este urmată de oprirea respirațiilor și a cărui activitate nu este influențată prin decerebrare sau extirparea cerebelului. Mai tîrziu Flourens (1851) localizează acest centru bulbar, de mărimea unei gămălii de ac, în zona denumită *calamus scriptorius* și îl denumește „nod vital", deoarece distrugerea sa bilaterală sistează respirațiile; probabil că apneea definitivă nu era consecința distrugerii unui „centru vital", ci a insuficienței circulatorii acute, instalată consecutiv lezării centrilor cardiovasomotori bulbari. Fiziologul rus Mislavski (1870) preconizează existența a doi centri respiratori bulbari, unul inspirator și celălalt expirator, presupunere care va fi dovedită însă mult mai tîrziu. Markwald, cîțiva ani mai tîrziu (1887), constată că secționarea trunchiului cerebral sub coliculii posteriori, asociată cu dubla vagotomie, este urmată de instalarea unor mișcări respiratorii tonice, puternice și prelungite („crize"), atribuite unui centru inhibitor al inspirației.

Cercetări mai recente (Lumsden, 1923), care au constat în urmărirea efectelor ventilatorii după efectuarea unor secțiuni seriate ale trunchiului cerebral, au adus contribuții fundamentale pentru înțelegerea mecanismelor nervoase care controlează ventilația automată. Astfel, o secțiune efectuată la nivelul părții rostrale a protuberanței nu influențează *pattern*-ul respirator dar, asociată cu vagotomia bilaterală, face ca respirațiile să devină mai rare și mai ample, modificare atribuită existenței în această regiune a unui centru care intervine în reglarea respirației și care a primit denumirea de centru pneumotaxic. O secțiune prin mijlocul punții este urmată de instalarea unor respirații rare și ample, dacă vagii sînt intacți, și de o inspirație prelungită (apneusis) sau de respirații ritmice apneustice (caracterizate prin creșterea accentuată a fazei inspiratorii), dacă se asociază și vagotomia bilaterală. Modificările ventilatorii menționate au dus la preconizarea existenței unui alt centru medioprotuberanțial care intervine în reglarea respirației și care, din cauza aspectului caracteristic al respirațiilor instalate după distrugerea sa, a fost numit centrul apneustic. S-a considerat că în condiții obișnuite

activitatea centrului apneustic este dominată de centrul pneumotaxic, care ar avea rolul de a transforma mişcările apneustice în mişcări ritmice caracteristice respiraţiei normale. O secţiune a trunchiului cerebral mai caudală, la nivelul separaţiei bulbo-pontine, este urmată de restabilirea respiraţiilor ritmice, de cele mai multe ori de tip suspinos, relativ lente dar regulate, ca urmare a activităţii unui presupus centru care determină respiraţie suspinoasă *(gasping center)*. (48, 49). După opinia celor mai mulţi autori vagotomia nu modifică acest *pattern* respirator. În sfîrşit, o secţiune efectuată între bulb şi măduvă provoacă oprirea definitivă a respiraţiilor spontane (fig. 44). Concluzia acestor cercetări clasice a fost că în segmentul bulbo-pontin al trunchiului cerebral se află cel puţin 3 centri care controlează respiraţiile ritmice, animalele superioare, sau negat de cei mai mulţi autori, care atribuie acest aspect anormal de respiraţie hipotensiunii consecutive traumatismului operator.

Pitts şi colab. (1939), prin stimulări electrice localizate la nivel bulbar, au reuşit să demonstreze că stimularea unei zone ventrale, care corespunde porţiunii cefalice a olivei inferioare, determină răspunsuri inspiratorii coordonate, în timp ce stimularea unei zone limitate, situată puţin deasupra celei inspiratorii, provoacă expiraţii. Aceste cercetări efectuate pe pisici au dus la identificarea sediului principalilor centri respiratori bulbari (inspirator şi expirator), ambii reprezentaţi bilateral, după cum reiese din constatarea că o secţiune longitudinală profundă pe linia mediană a părţii caudale a bulbului face ca ritmul respirator de cele două părţi

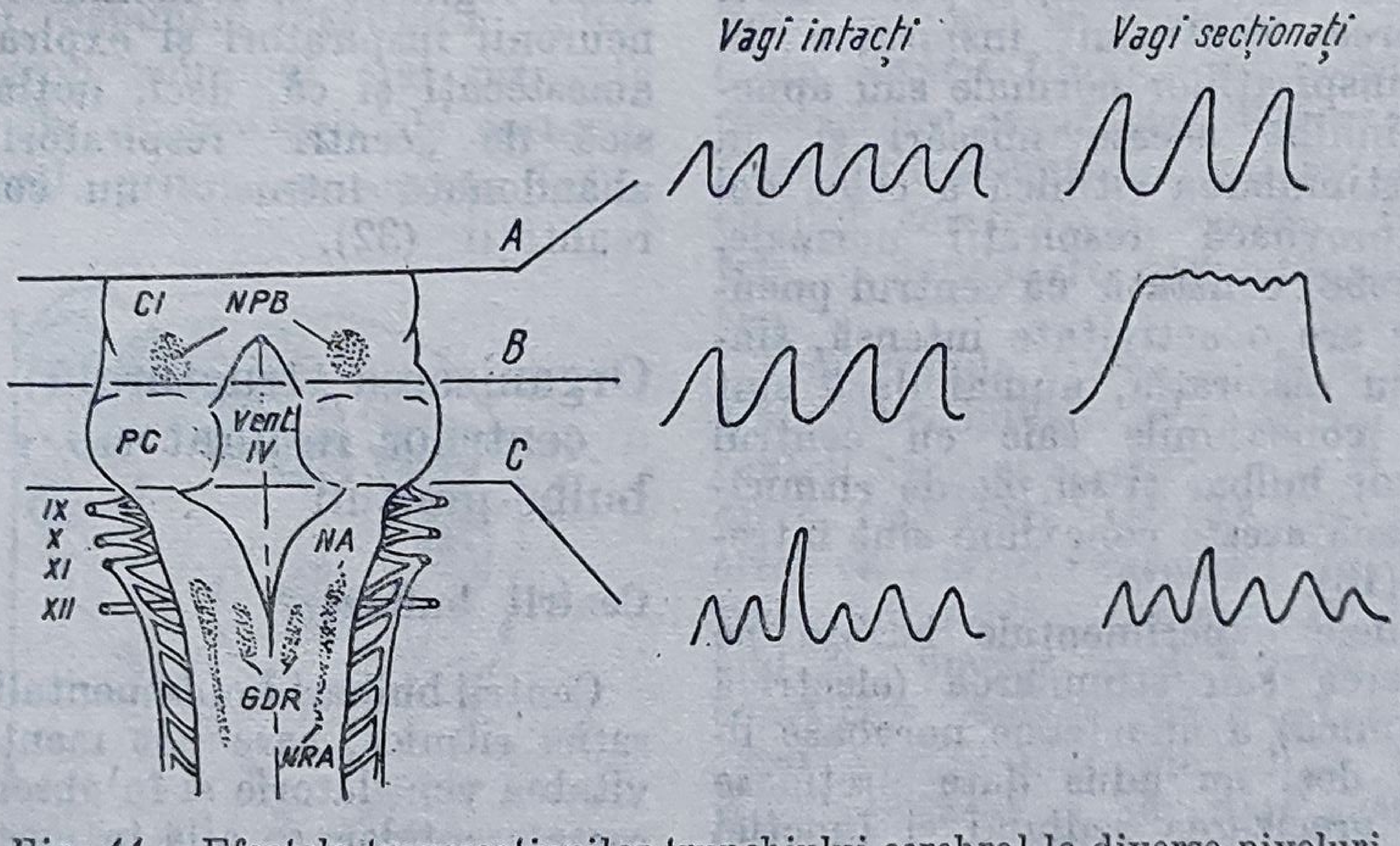


Fig. 44 — Efectele transsecţiunilor trunchiului cerebral la diverse niveluri asupra frecvenţei şi profunzimii respiraţiilor. *CI* — coliculul inferior; *NPB* — nucleul parabrahial (centrul pneumotaxic); *PC* — pedunculul cerebelos mijlociu; *NA* — nucleul ambiguu; *GDR* — grupul dorsal respirator; *NRA* — nucleul retroambiguu (reprodusă după Ganong, 1977).

automate şi anume: centrii bulbari primari, centrii pontini pneumotaxici şi apneustici, cărora li s-ar adăuga şi un centru al respiraţiei suspinoase, considerat de importanţă redusă la să devină asincron. Între neuronii unui centru inspirator şi/sau expirator, precum şi între cei doi centri bulbari omonimi, există conexiuni sinaptice. De aceea, stimularea unilate-

rală a unei zone limitate a centrului inspirator determină contracţia maximală a tuturor muşchilor inspiratori, iar stimularea unui anumit centru determină simultan activarea omonimului său de partea opusă şi inhibiţia ambilor centri cu acţiune antagonistă. Autorii menţionaţi (64, 65) au mai constatat că la animalele la care s-a efectuat o secţiune a trunchiului cerebral în partea superioară a punţii se menţin respiraţia normală şi răspunsurile obişnuite la diverşi stimuli mecanici sau chimici numai dacă vagii sînt intacţi, iar vagotomia bilaterală la aceste animale are ca urmare instalarea unei respiraţii de tip apneustic. Aceste constatări au dus la concluzia că centrul apneustic, în afară de controlul pe care îl suferă din partea centrului pneumotaxic, este supus şi unor influenţe inhibitorii vagale declanşate spre sfîrşitul fazei inspiratorii ca urmare a inflaţiei pulmonare. Stimularea centrului inspirator în timpul inspiraţiilor normale sau apneustice inhibă aceste mişcări şi, în sfîrşit, stimularea ritmică a celor doi centri provoacă respiraţii normale. Cohn (1958) constată că centrul pneumotaxic are o activitate intensă, sincronă cu respiraţia, numai dacă sînt intacte conexiunile sale cu centrul respirator bulbar şi îşi pierde ritmicitatea dacă aceste conexiuni sînt întrerupte (13).

Metodele experimentale bazate pe distrugerea sau stimularea (electrică sau chimică) a unor zone nervoase limitate, deşi au adus date preţioase pentru precizarea sediului şi funcţiei centrilor respiratori bulbo-protuberanţiali, au furnizat şi unele date eronate ca urmare a lezării sau stimulării unor tracturi sau celule nervoase situate în vecinătate. De aceea, mai recent, s-a recurs la metode experimentale mai fine şi mai adecvate şi, în special, la înregistrarea activităţii electrice a unor neuroni izolaţi, corelată cu activitatea inspiratorie sau expiratorie, sau la urmărirea efectelor excitării cu microelectrozi a unei singure unităţi neuronale asupra *pattern*-ului respirator. Aceste cercetări recente au demonstrat că în zonele denumite „centrii“ inspiratori şi expiratori există o mare suprapunere şi întrepătrundere între neuronii care controlează fazele respiraţiei, potenţialele inspiratorii şi expiratorii fiind obişnuit culese din puncte situate la 100 μ unul de celălalt într-o zonă a formaţiunii reticulate bulbare, cele mai multe de la 2 la 4 mm sub planşeul ventriculului IV (69). De asemenea, recent, s-a precizat, prin coroborarea metodelor electrofiziologice cu metode histochimice, existenţa la nivelul segmentului bulbo-pontin a două reţele formate din neuroni inspiratori şi expiratori, separate, dar intim corelate (32). Aceste rezultate arată că în acest segment al trunchiului cerebral neuronii inspiratori şi expiratori sînt amestecaţi şi că, deci, noţiunea clasică de „centri“ respiratori trebuie abandonată întrucît nu corespunde realităţii (32).

Organizarea structurală a centrilor respiratori bulbo-pontini

Centrii bulbari

Centrii bulbari fundamentali ai respiraţiei ritmice, care pot menţine activitatea ventilatorie şi în absenţa tuturor aferenţelor, se află în partea superioară a bulbului, în zona denumită clasic centrul respirator. În această zonă au fost diferenţiate două grupări neuronale şi anume:

— un grup respirator dorsal (GRD), situat în porţiunea ventro-laterală a nucleului tractului solitar, alcătuit din neuroni care descarcă precoce în timpul inspiraţiei (după cum dove-

desc înregistrările de biocurenţi din nervul frenic), constituit la om şi diverse animale, din două subgrupe celulare: una medială, sub forma unui nucleu compact, dorso-lateral faţă de nucleul dorsal al vagului, cu neuroni mici şi palizi şi cealaltă laterală, mai puţin delimitată, înconjurînd fibrele tractului solitar, formată din neuroni de diverse talii;

— un grup respirator ventral (GRV) situat în nucleii ambiguu şi retroambiguu, constituit dintr-un număr aproximativ egal de neuroni inspiratori şi expiratori, primii situaţi mai rostral şi secunzii mai caudal (fig. 45).

Neuronii respiratori bulbari contractă numeroase şi multiple conexiuni. Astfel, neuronii GRD primesc aferenţe viscerale şi gustative prin nervii vagi, glosofaringieni şi faciali, precum şi aferenţe senzitive faciale prin nervii trigemeni, pe care le integrează în răspunsul respirator motor. Acelaşi grup neuronal mai primeşte aferenţe din diverse arii ale cortexului cerebral, prin care scoarţa influenţează activitatea ventilatorie. În sfîrşit, menţionăm aferenţele medulare dovedite prin modificările respiratorii determinate de aferenţele dureroase, tactile, termice şi de cele proprioceptive provenite de la nivelul muşchilor intercostali. Deoarece secţionarea măduvei imediat sub bulb este urmată de diminuarea activităţii respiratorii, se admite că gradul global de stimulare a diverşilor receptori periferici deţine un rol important în menţinerea activităţii respiratorii normale (29). Aferenţele medulare urmează calea tracturilor ascendente din cordoanele laterale şi, de aceea, pacienţii care au suferit o cordotomie cervicală bilaterală sau operaţii spinale anterioare prezintă o disfuncţie respiratorie, caracterizată prin faptul că prezintă apnee în timpul somnului, deşi pot respira voluntar sau dacă li se comandă. Acest sindrom, denumit „blestemul Ondinei", se crede că ar fi consecinţa lezării fibrelor spino-reticulare, ceea ce are ca urmare scăderea activităţii formaţiunii reticulate a trunchiului cerebral şi, consecutiv acesteia, o deprimare generală a respiraţiei.

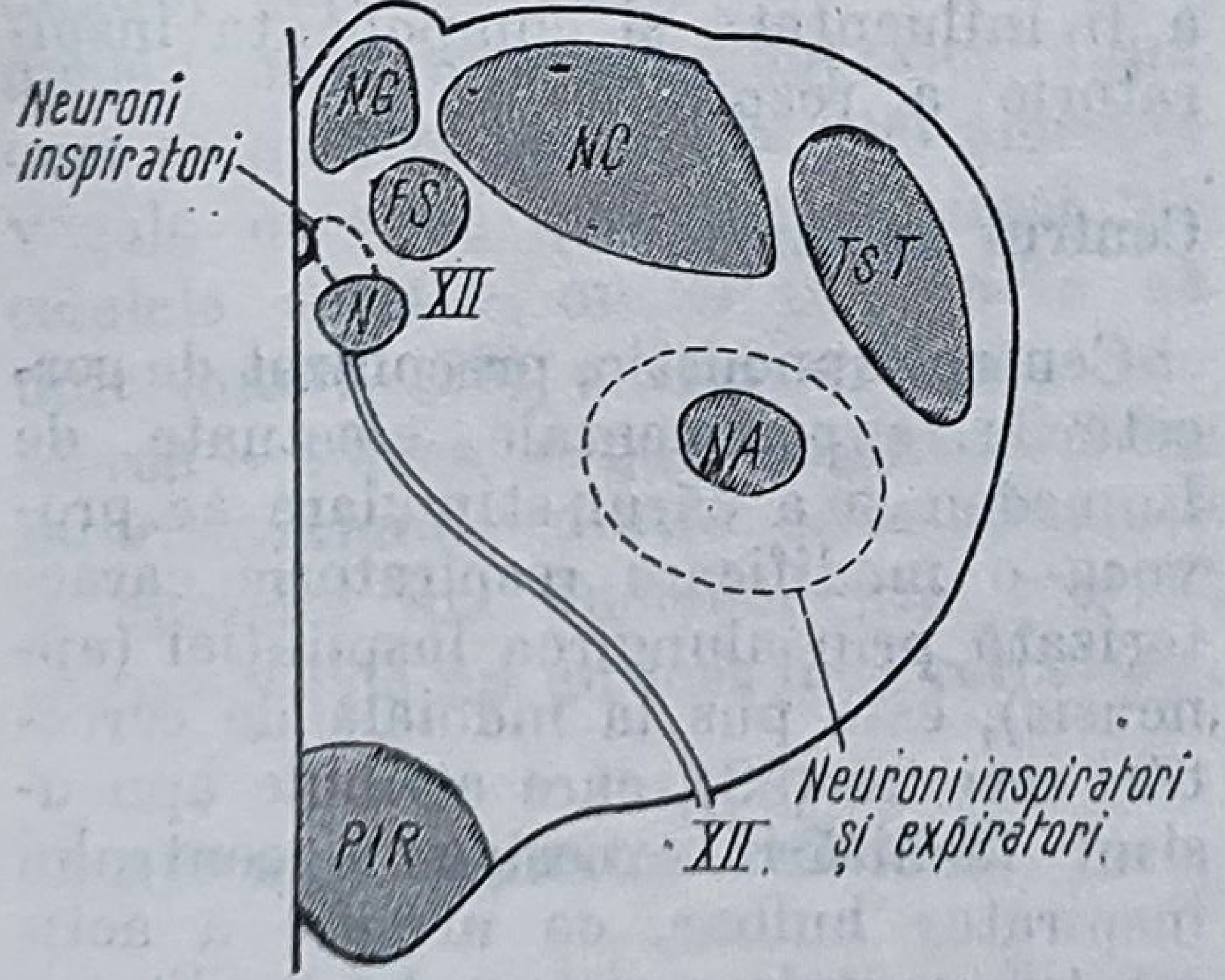


Fig. 45 — Secţiune transversală a bulbului la nivelul nervului cranian XII (N) prezentînd localizarea neuronilor inspiratori şi expiratori. *NG* — nucleul gracilis; NC — nucleul cuneatus; *FS* — fasciculul solitar; *TsT* — tractul spinal al nervului V cranian; *NA* — nucleul ambiguu; *PIR* — fasciculul piramidal (reprodusă după Murray), J. F., 1976).

Conexiunile eferente ale neuronilor respiratori bulbari se stabilesc atît cu centrii nervoşi superiori, cît şi cu măduva. Cercetări recente (37) au precizat că axonii neuronilor din nucleul tractului solitar proiectează în special în nucleii protuberanţiali care constituie centrul pneumotaxic (nucleul parabrahial medial şi nucleul Kölliker-Fuse) şi că, deşi aceste conexiuni sînt bilaterale, cele ipsilaterale sînt mai puternice; în schimb, nu s-au evidenţiat conexiuni între nucleii tractului solitar de o parte şi de cealaltă (74). Neuronii nucleilor ambiguu şi retroambiguu proiectează axonii lor pe aceiaşi nuclei pontini, iar faptul că nucleii bulbari au conexiuni atît cu nucleii protuberanţiali, cît şi cu măduva a sugerat ipoteza că ei ar

avea legături cu eferența motorie a sistemului respirator. Axonii a peste 60% din neuronii inspiratori intră în constituția fasciculelor bulbo-spinale și proiectează pe motoneuronii care asigură inervația musculaturii respiratorii. Cei mai mulți neuroni inspiratori care nu au conexiuni medulare (dintre care numai puțini se află în GRD), posedă axoni scurți care nu părăsesc bulbul — de aceea sînt denumiți neuroni propriobulbari — descarcă în grup, mai precoce decît ceilalți neuroni inspiratori, ceea ce sugerează că ar deține un rol în stadiul de activare precoce a altor neuroni inspiratori. Neuronii expiratori, care se găsesc numai în GRV, unde sînt amestecați cu neuroni inspiratori, în proporție de aproximativ 1/3 au conexiuni bulbo-spinale, 45% sînt neuroni propriobulbari și restul sînt neuroni expiratori laringeali (8).

Axonii neuronilor respiratori bulbari se încrucișează pe linia mediană în regiunea obexului, cercetările efectuate la pisici arătînd că secțiunile transmedulare mediosagitale sub obex întrerup selectiv axonii neuronilor expiratori, în timp ce secțiunile efectuate deasupra obexului întrerup selectiv axonii neuronilor inspiratori. La nivel medular axonii neuronilor respiratori bulbari coboară în cordoanele ventro-laterale, fiind separați de axonii celulelor corticale care controlează respirația voluntară și care coboară în cordoanele dorso-laterale. De aceea, într-o mielită cervicală transversă parțială, în care este lezat numai cordonul lateral al măduvei, deci, căile descendente corticale (tracturile cortico-spinale și cortico-rubro-spinale), respirația ritmică automată este păstrată, dar nu poate fi modificată voluntar, în timp ce după cordotomie bilaterală cervicală înaltă ventro-laterală (efectuată pentru combaterea durerii), ca urmare a întreruperii căilor respiratorii bulbo-spinale descendente și/sau a celor ascendente, se instalează sindromul „blestemul Ondinei".

Axonii neuronilor expiratori formează un fascicul de dimensiuni reduse, situat la distanță de aproximativ 2/3 între marginea externă a cornului anterior și suprafața ventrală a măduvei și proiectează controlateral în segmentele medulare D_1-L_3 pe motoneuronii ai căror axoni inervează mușchii intercostali interni și abdominali; axonii neuronilor inspiratori din GRV sînt situați mai difuz, în special în cordoanele laterale, ceva mai înafara axonilor neuronilor expiratori, în timp ce axonii neuronilor inspiratori din GRD coboară în cordoanele ventro-laterale și proiectează pe motoneuronii din segmentele spinale C_3-C_5 (nervul frenic care inervează diafragmul), în segmentele T_1-T_6 (nervii mușchilor intercostali externi) și în segmentele T_7-T_{12} și L_1 (nervii musculaturii abdominale). Topografia spinală a axonilor neuronilor respiratori bulbari, menționată înainte, a permis ca la pisică, prin leziuni localizate în coloanele ventrale ale măduvei, să se obțină abolirea selectivă a componentei expiratorii, fără a fi influențată și componenta inspiratorie a respirației.

Centrul apneustic

Centrul apneustic, preconizat de cercetările experimentale efectuate de Lumsden și a cărui stimulare ar provoca o modificare respiratorie caracterizată prin alungirea inspirației (apneusis), este pus la îndoială de cercetări recente (58), care atribuie apneusisul facilitării excesive a centrului inspirator bulbar, ca urmare a activității normale a sistemului facilitator reticulat (45) și nu unui centru nervos.

Centrul pneumotaxic

Centrul pneumotaxic, situat în partea superioară a protuberanței, cuprinde nucleii parabrahial medial și

Kölliker-Fuse. Cercetări mai recente au precizat că în realitate centrul pneumotaxic este un sistem oscilator complex, în structura căruia intră 3 populații neuronale și anume: grupul principal al neuronilor expiratori, care ocupă în jumătatea rostrală a centrului pneumotaxic o poziție dorso-medială și se întinde caudal spre cea mai posterioară parte a nucleului parabrahial medial, grupul principal al neuronilor inspiratori, situat în părțile laterale și ventrale ale centrului, trimițînd o prelungire dorso-medială spre nucleul expirator și grupul „fazei de întrerupere“ *(phase spanning inspiratory-expiratory)*, localizat între nucleii inspiratori și cei expiratori.

Nucleii constitutivi ai centrului pneumotaxic au conexiuni importante cu toți nucleii bulbari implicați în controlul respirator și primesc proiecții de la aferențe senzoriale de al doilea ordin (gustativi, cardio-vasculari etc.). Cercetări recente (37) nu au evidențiat prezența unor conexiuni aferente medulare, care să proiecteze direct pe nucleii centrului pneumotaxic, după cum se pare că nu există nici aferențe vagale care să proiecteze direct pe celulele acestor nuclei [cu toate că unii autori (33) susțin existența de aferențe tonice vagale inhibitorii], iar interconexiunile dintre căile aferente și eferente ale nucleilor din centrul pneumotaxic nu au fost încă cercetate.

Oscilatorul respirator reticulat

Oscilatorul respirator reticulat a fost descris mai recent (33), ca urmare a unor minuțioase cercetări, constînd în stimulări localizate coroborate cu înregistrarea perturbărilor respiratorii consecutive. Pornindu-se de la constatarea că animalele cu dublă vagotomie și distrugere bilaterală a centrilor pneumotaxici continuă să respire normal după ce își revin din narcoză, în timp ce sub narcoză prezintă o respirație de tip apneustic (narcoza cu barbiturice scoate din funcție mecanismul vagal intrinsec de comutare, a cărui funcție este preluată de reflexul inspirator Hering-Breuer sau de centrul pneumotaxic, iar atunci cînd și acestea sînt eliminate se instalează apneusisul), s-a presupus existența unui oscilator respirator reticulat, situat în trunchiul cerebral între bulb și partea superioară a punții. În această întinsă zonă au fost decelate patru populații neuronale, una inspiratorie și trei cu activitate maximă expiratorie (precoce, medie și tardivă). În diversele arii studiate s-au găsit unități inspiratorii, expiratorii și nonrespiratorii, dar numai rareori una din cele trei tipuri de unități expiratorii a fost găsită separată de celelalte două tipuri, ceea ce a dus la concluzia existenței doar a două populații spațiale de unități respiratorii, una inspiratorie și cealaltă expiratorie. Explorarea minuțioasă a peste 26 000 neuroni, situați între joncțiunea cervicală și nivelul nucleului parabrahial medial, urmată de o reconstrucție stratigrafică, au permis demonstrarea la nivel bulbopontin a două rețele separate, una inspiratorie și alta expiratorie, probabil puternic interconectate prin largi suprafețe de contact, avînd forma a două coloane neîntrerupte alipite. Corpul principal al neuronilor inspiratori se află în 1/3 caudală și partea dorso-laterală a regiunii bulbo-pontine, în timp ce corpul principal al populației neuronilor expiratori este situat în 1/3 medie și într-o poziție ventro-medială. Ambele agregări neuronale prezintă expansiuni caudale și rostrale, paralele cu axul principal al trunchiului cere-

bral şi dau naştere unor ramuri laterale care se întrepătrund larg. (fig. 46)

În cadrul fiecărei reţele s-a evidenţiat creşterea progresivă a densităţii unităţii de la limita externă spre centru şi agregarea în focare cu mare densitate celulară a unităţilor inspiratorii şi expiratorii. Focarele cu mare densitate neuronală se află situate în special,

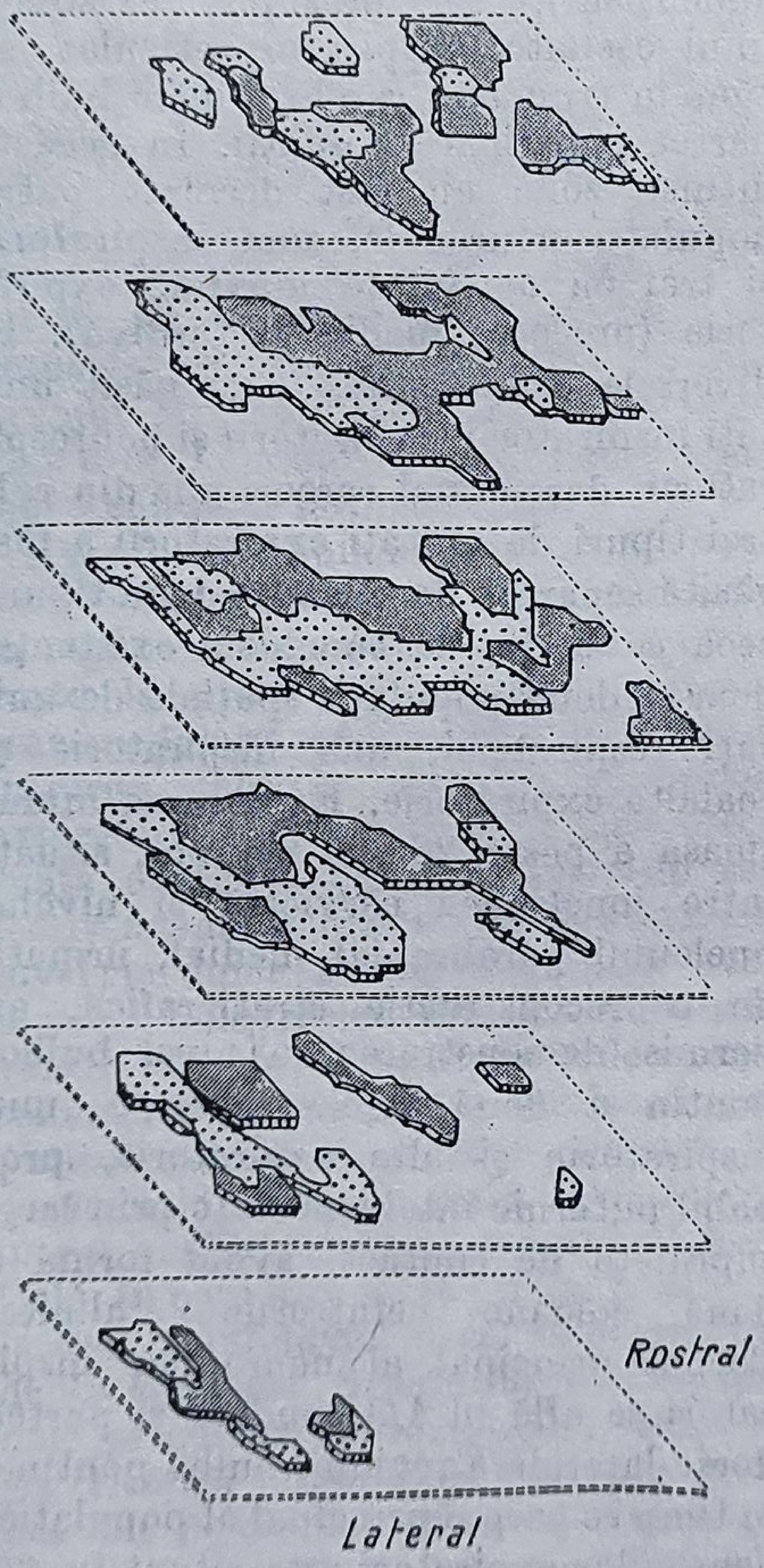


Fig. 46 — Reprezentare a limitelor externe ale reţelelor respiratorii şi inhibitorii din partea dreaptă a punţii şi bulbului. Ariile inspiratorii sînt punctate, iar cele expiratorii sînt umbrite (reprodusă după Hugelin A., 1977).

înăuntrul sau în vecinătatea nucleului brahial caudat, focarul cu cea mai mare densitate fiind situat în regiunea nucleului solitar şi între rădăcinile nervilor cranieni IX şi X, iar focarul cu cea mai mică densitate de neuroni expiratori fiind prezent în formaţiunea reticulată, în jumătatea caudală a punţii. Probabil că partea caudală a celor două reţele reprezintă zona de origine a căilor respiratorii descendente.

Datele structurale menţionate anterior au fost confirmate de efectele narcozei. Comparînd diverşi parametri respiratori, obţinuţi din unităţile situate în trunchiul cerebral la animale normale şi sub narcoză barbiturică, se evidenţiază la animalele normale prezenţa a trei categorii de structuri anatomice cu diferenţe, semnificative statistic, în privinţa parametrilor respiratori şi anume: nucleul brahial senzitivo-motor modulat respirator, cîmpurile reticulate tegmentale mai puţin modulate şi toate celelalte structuri anatomice slab modulate. La animalele sub narcoză barbiturică se constată importante modificări în proporţia unităţilor respiratorii şi amplitudinea modulaţiei respiratorii prezente numai în formaţiunea reticulată, ceea ce sugerează că în sistemul reticulat se află un oscilator respirator central, care este eliminat prin narcoză barbiturică. Aceste date explică şi instalarea respiraţiei apneustice la animalele sub narcoză, la care au fost scoase din funcţie atît reflexele Hering-Breuer cît şi centrii pneumotaxici, situaţie în care numeroşii neuroni expiratori din formaţiunea reticulată pontină — a cărei activitate este abolită de barbiturice — eliberează neuronii inspiratori de o inhibiţie care în mod normal le controlează activitatea (33).

Organizarea funcţională a centrilor respiratori bulbo-pontini

Activitatea respiratorie obişnuită este rezultatul descărcărilor ritmice, din neuronii inspiratori bulbari, de impulsuri, care ajung pe căi descendente specifice şi stimulează motoneuronii spinali menţionaţi anterior, iar aceştia, la rîndul lor, descarcă impulsuri care contractă sau relaxează musculatura inspiratorie şi/sau expiratorie. Înregistrarea activităţii electrice a unei fibre a nervului frenic arată că în timpul inspiraţiei frecvenţa descărcărilor creşte, atingînd 20—30/sec într-o inspiraţie obişnuită şi 50—80/sec în timpul stimulării asfixice şi, concomitent, are loc şi recrutarea de fibre musculare, ajungîndu-se astfel ca la mijlocul fazei inspiratorii forţa contracţiei musculaturii inspiratorii să fie suficientă pentru a vehicula aerul prin căile aerifere pînă la nivel alveolar. La sfîrşitul inspiraţiei scade frecvenţa impulsurilor descărcate spre musculatura inspiratorie şi, în condiţii obişnuite, are loc expiraţia pasiv, prin retracţia structurilor elastice toraco-pulmonare întinse în timpul inspiraţiei, iar în cazul cînd expiraţia devine activă (prin obstacole pe căile aerifere sau prin creşterea excesivă a minut-volumului) se înregistrează descărcări de impulsuri, cu aspect asemănător celor descrise anterior, în fibrele nervoase care deservesc musculatura expiratorie.

Înregistrarea potenţialelor de acţiune din axonii care merg la musculatura respiratorie — indice al descărcărilor de impulsuri din neuronii respiratori bulbari (inspiratori şi expiratori) — a demonstrat că intervalul dintre salvele de impulsuri reglează frecvenţa, în timp ce forţa şi profunzimea respiraţiilor depind de frecvenţa impulsurilor nervoase transmise prin fibrele nervoase unităţilor motorii pe care le deservesc — atît în timpul inspiraţiei, cît şi al expiraţiei, cînd această fază devine activă —, de durata perioadei de descărcări crescute şi de numărul unităţilor motorii activate (58). Astfel, în timpul respiraţiei obişnuite intervalul dintre salvele de impulsuri care produc inspiraţia este alungit, numărul de fibre musculare activate este minim, frecvenţa impulsurilor care ajung la musculatura inspiratorie şi durata descărcărilor sînt reduse; în schimb, în condiţiile unei respiraţii dispneice toţi aceşti parametri sînt mult crescuţi.

Activitatea periodică a neuronilor respiratori bulbari a fost atribuită unor modificări metabolice ritmice care au loc în aceste celule dotate cu proprietăţi de *pacemaker*. După unii autori (26), ca urmare a unor activităţi metabolice neprecizate, care au loc în neuronii inspiratori încă din timpul pauzei expiratorii, deci, cînd aceste celule sînt în repaus, se instalează o diferenţă de potenţial între polul dendritic şi cel axonal, consecutiv creşterii electronegativităţii prelungirilor dendritice. Se creează astfel un flux de curent cu un circuit intracelular şi unul extracelular, ieşind prin membrana celulară la hilul axonului şi reintrînd pe la polul dendritic. Creşterea progresivă a diferenţei de potenţial şi a fluxului de curent duce la depolarizarea membranei în zona hilului axonal şi la descărcarea unui impuls în axon. Creşterea sau diminuarea diferenţei de potenţial dintre cei doi poli ai neuronilor respiratori se consideră că ar reprezenta mecanismul prin care se realizează efectele excitatorii sau inhibitorii asupra respiraţiei.

Cercetările experimentale au arătat că neuronii respiratori bulbari, în special cei inspiratori, continuă descărcările ritmice de impulsuri chiar dacă sînt secţionate toate căile prin care primesc obişnuit diversele aferenţe şi anume: tracturile descendente ale trunchiului cerebral, nervii cranieni

bulbari şi protuberanţiali, tracturile ascendente spinale etc. Deşi un asemenea animal continuă să respire spontan, cu modificări reduse ale *pattern*-ului respirator, în condiţii fiziologice activitatea centrilor respiratori bulbari este influenţată permanent de multiplele aferenţe, dintre care cele mai importante sînt cele de la centrii pneumotaxici şi cele toraco-pulmonare (aferenţa vagală). Cercetările experimentale au precizat că înlăturarea acestor două sisteme principale aferenţiale, printr-o secţiune mediopontină asociată vagotomiei bilaterale, este urmată de instalarea unei respiraţii apneustice, caracterizată prin platouri inspiratorii întrerupte de expiraţii scurte, din cauză că descărcările de impulsuri prin nervul frenic, în loc să se termine brusc după ce s-a atins un anumit nivel de activitate diafragmatică, continuă în acelaşi ritm mai multe secunde şi chiar minute. Abolirea numai a unuia din sisteme nu modifică substanţial raportul dintre inspiraţie şi expiraţie, deşi frecvenţa respiratorie scade. Mai recent (79) s-a constatat că pisicile la care s-au înlăturat ambele sisteme principale aferenţiale şi care, în timpul cît sînt sub narcoză, prezintă respiraţii apneustice, după ce îşi revin din narcoză supravieţuiesc luni de zile, avînd o respiraţie normală. Aceste rezultate experimentale dovedesc că bulbul şi protuberanţa conţin mecanismele intrinseci răspunzătoare de debutul inspiraţiei, controlul ratei de creştere a descărcărilor inspiratorii şi încetarea inspiraţiei, iar narcoza cu barbiturice scoate din funcţie temporar mecanismul intrinsec de încetare a inspiraţiei. Dacă cele două sisteme aferenţiale principale (activitatea centrilor pneumotaxici şi aferenţa vagală) sînt intacte, *pattern*-ul respirator nu se modifică; dar, în timpul narcozei mecanismul care stimulează creşterea descărcărilor inspiratorii nu mai este contracarat de mecanismul de încetare a inspiraţiei şi, ca urmare, se instalează respiraţiile apneustice.

Concepţia clasică conform căreia instalarea respiraţiilor apneustice, după o secţiune mediopontină asociată vagotomiei, ar fi datorată înlăturării acţiunii centrului pneumotaxic, care ar inhiba acţiunea centrului apneustic stimulator al inspiraţiei, se pare că trebuie revizuită radical, întrucît centrii apneustici — dacă există — deţin doar o importanţă minoră în reglarea

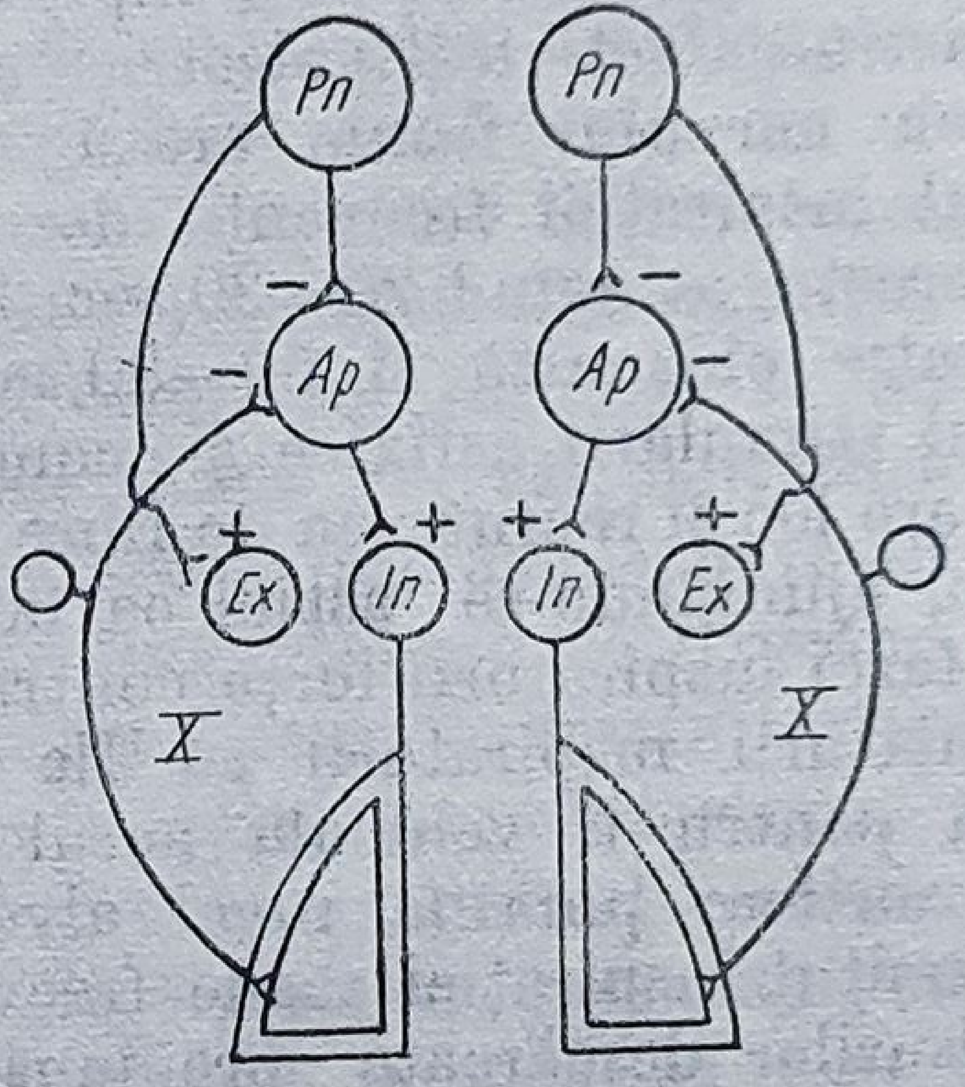


Fig. 47 — Schema organizării centrilor respiratori. Pn — centrul pneumotaxic; Ap — centrul apneustic; In — centrul inspirator; Ex — centrul expirator; x — aferenţe vagale din parenchimul pulmonar (reprodusă după Wright S., 1973).

respiraţiei la om şi animalele superioare, comparativ cu centrii pneumotaxici, care ar avea funcţie fundamentală.

Centrii pneumotaxici

Centrii pneumotaxici, a căror topografie şi structură histologică au fost menţionate anterior, par a fi răspunzători, împreună cu aferenţele vagale toraco-pulmonare, de menţinerea ritmicităţii respiraţiilor. Cercetări mai vechi (65) au permis elaborarea unei ipoteze asupra corelaţiilor centrilor respiratori bulbo-pontini, conform că-

reia la începutul inspirației centrul inspirator bulbar trimite concomitent cu impulsurile pentru motoneuronii spinali și impulsuri centrului pneumotaxic, iar acesta, la rîndul său, stimulează centrul expirator, care, grație interconexiunilor pe care le are cu centrul inspirator bulbar, determină încetarea inspirației și începutul expirației (fig. 47). Alți autori (31) susțin că la nivelul punții ar exista arii cu acțiune facilitatoare și inhibitoare asupra centrilor respiratori bulbari; în condiții fiziologice, aria supresoare, situată în regiunea coliculului inferior, ar restrînge activitatea ariei facilitatoare situată sub ea. Distanța care separă aceste arii este suficientă ca să permită separarea lor experimentală, consecutiv căreia se instalează respirații apneustice, datorită eliberării influențelor facilitatoare. Această explicație exclude deci existența unui centru apneustic, preconizat de cercetările mai vechi (48) (65).

Cercetări mai recente (20) au arătat că stimularea electrică repetitivă a nucleului parabrahial medial produce comutarea imediată a inspirației în expirație și a expirației în inspirație, intensitatea stimulului necesar pentru a produce aceste efecte diminuînd pe măsură ce este mai avansată faza inspiratorie sau expiratorie.

Centrii pneumotaxici nu par a avea o activitate ritmică spontană, cum au centrii inspiratori bulbari, ritmicitatea lor fiind secundară influențelor exercitate de centrii respiratori din bulb. Activitatea modulată a centrilor pneumotaxici este foarte diminuată atunci cînd vagii sînt intacți, cu toate că anumite unități neuronale rămîn tonic active, dovedind că aferențele declanșate de inflația pulmonară inhibă activitatea centrilor pneumotaxici și că eferențele acestor centri, aferențele pulmonare determinate de inflație și, poate, și alte aferențe inhibitorii inspiratorii pot interacționa într-o zonă comună a trunchiului cerebral, influențînd generarea *pattern*-ului respirator normal. Se admite că, în condiții obișnuite, centrii pneumotaxici pot modula atît fazic, cît și tonic pragul pentru încetarea inspirației prin inflație pulmonară (3).

Constatarea că în structura centrului pneumotaxic intră trei grupe neuronale a fost urmată de studii prin care s-au investigat efectele produse de stimularea separată a fiecărei grupe. Astfel, stimularea cu un șoc unic a nucleului inspirator este urmată de comutarea bruscă a inspirației în expirație, iar stimularea nucleului expirator determină trecerea bruscă de la expirație la inspirație, ceea ce sugerează existența unui mecanism de *feedback* pozitiv al celor două rețele. Electrocoagularea unilaterală limitată la centrul ariei pneumotaxice, într-o zonă corespunzătoare nucleului fazei de întrerupere inspirație-expirație, determină instalarea imediată a respirațiilor apneustice, care dispar ulterior, după un interval de cîteva minute pînă la o oră, la animalele neanesteziate.

Distribuția spațială și temporală a celor trei tipuri de neuroni din centrii pneumotaxici (inspiratori, expiratori și ai fazei de întrerupere) a permis elaborarea unui model al organizării funcționale a acestor centri, conform căruia excitația progresează secvențial de la neuronii inspiratori la cei ai fazei de întrerupere și apoi, de la aceștia la neuronii expiratori, care inhibă grupul de neuroni inspiratori prin expansiunile care leagă acești nuclei, cînd se atinge un anumit nivel-prag descărcările neuronilor expiratori reducînd descărcările neuronilor inspiratori și, apoi, menținîndu-le la un nivel coborît tot timpul fazei expiratorii. Neuronii fazei de întrerupere dețin roluri fundamentale, fiind răspunzători de ajustarea duratei expi-

rației, în funcție de durata și amplitudinea descărcărilor din inspirația precedentă.

Eferențele sistemului pneumotaxic au originea probabil în nucleul Kölliker-Fuse, axonii acestor neuroni coborînd în partea cea mai laterală a punții spre nucleul olivar superior; electrocoagularea limitată, ventral de nucleul Kölliker-Fuse, duce la instalarea respirației apneustice. Prin stimulări electrice s-a evidențiat o transmitere directă a impulsurilor descărcate din nucleii centrului pneumotaxic la neuronii inspiratori și expiratori bulbari cu o latență foarte mică (în medie 4,5—6,5 msec). Deoarece distrugerea sau stimularea nucleului parabrahial medial provoacă modificări semnificative ale pragului de întrerupere a inspirației de către aferențe provenite de la receptorii pulmonari de distensie, se presupune că descărcările pneumotaxice influențează mecanismul de încetare a inspirației.

Importanța centrilor pneumotaxici în menținerea respirației ritmice este variabilă la diverse specii animale: pisica și cîinele pot să nu prezinte respirații apneustice după distrugerea centrilor pneumotaxici asociată cu vagotomia bilaterală, în timp ce la om lezarea centrilor pneumotaxici fără leziuni vagale concomitente este urmată de apariția apneusisului. Funcția centrilor pneumotaxici la animalele obișnuite de laborator, probabil, este de a acorda fin *pattern*-ul respirator, fie prin declanșarea mecanismului de încetare a inspirației, fie prin modularea răspunsului sistemului respirator la stimulii reprezentați de hipercapnie, hipoxie și inflația pulmonară, care acționează ca un mecanism de declanșare a descărcărilor oscilatorului respirator. Dar ritmicitatea respiratorie poate exista și după distrugerea centrilor pneumotaxici (75).

Aferențele vagale

Aferențele vagale, precum și ale altor nervi cranieni, reprezintă cel de al doilea sistem important care contribuie la adaptarea permanentă a activității automate a centrilor respiratori bulbari în funcție de necesitățile organismului. Dubla vagotomie, în condiții în care nu sînt afectați și centrii pneumotaxici, produce rărirea și adîncirea respirațiilor, adeseori apariția de pauze la sfîrșitul inspirației (dar și al expirației), toracele avînd tendința de a lua o poziție de inspirație parțială. Modificările respiratorii consecutive vagotomiei dovedesc că anumite informații, care ajung pe calea nervilor vagi la centrii respiratori bulbari, împiedică realizarea unei inspirații maxime, prin blocarea acestei faze la volum mai mic și declanșarea mai precoce a expirației — reflexele vagale de distensie Hering-Breuer. Dar aferența vagală, în afara impulsurilor de la nivelul receptorilor pulmonari de distensie, aduce și multiple alte informații de la diverși receptori, printre care receptorii: subepiteliali din trahee și bronhii, terminațiile nervoase libere din musculatura bronhiolelor și a ducturilor alveolare sau terminațiile incapsulate din ducturile alveolare și alveole, terminațiile nervoase pleurale viscerale, baroreceptorii din venele mari, atriul și ventriculul drept, arterele, arteriolele, venulele și venele pulmonare, atriul stîng, receptorii de distensie din segmentul ascendent și crosa aortei, chemoreceptorii din corpusculii carotidieni și aortici, receptorii esofagieni și din restul tubului digestiv, receptorii subdiafragmatici etc. Deși aferența vagală este considerată fundamentală pentru controlul respirației, trebuie menționat că și stimularea altor cîmpuri receptoare, deservite de alți nervi cranieni senzitivi, intervine în cadrul mecanismelor de control respirator. Dintre aceste multiple afe-

rențe, cele mai importante, în condiții de eupnee, sînt cele provenite de la proprioceptorii pulmonari și ai musculaturii respiratorii, precum și informațiile de la chemoreceptorii din corpusculii carotidieni și aortici. Toți ceilalți receptori sînt stimulați numai în condiții neobișnuite și/sau patologice și, deci influențele lor în reglarea respirației sînt doar incidentale.

Reflexele proprioceptive

Reflexele proprioceptive declanșate de stimularea receptorilor din grosimea musculaturii netede a căilor respiratorii și din musculatura striată respiratorie, intervin în reglarea ciclului respirator în cadrul unor mecanisme complexe de *feedback*.

a) Reflexele Hering-Breuer, consecința variațiilor de tensiune ale receptorilor de distensie apărute ca urmare a modificărilor ritmice de inflație pulmonară, sînt de două tipuri și anume inhibitoinspirator și excitoinspirator.

— Reflexul inhibitoinspirator (de distensie), cel mai important în condiții fiziologice, constă în oprirea inspirației și declanșarea expirației ca urmare a distensiei pulmonare. Stimulul declanșator este constituit nu numai de importanța inflației pulmonare, dar și de viteza cu care are loc procesul. Receptorii care declanșează reflexul inhibitoinspirator sînt cu adaptare lentă, activitatea lor continuînd atît timp cît plămînii se mențin destinși. La animale acești receptori sînt extrem de sensibili, fiind stimulați de distensii pulmonare reduse (în limita volumului curent) și intrînd în activitate de la o CRF normală sau chiar inferioară acesteia. Volumul pulmonar prag care stimulează activitatea acestor receptori scade progresiv cu timpul de la debutul inspirației, probabil, ca urmare a recrutării unui număr mai mare de receptori. Factorii care scad complianța pulmonară sau măresc rezistența căilor respiratorii la flux sensibilizează receptorii de distensie, la fel ca și alcaloizii din *veratrum*. Impulsurile declanșate de receptorii de distensie, a căror frecvență poate ajunge la 300/sec., se transmit pe fibrele vagale groase mielinizate (Aα și Aβ) cu viteză crescută (14—59 m/sec) pînă la nivel bulbar. Căile centrale pe care le parcurg aceste impulsuri sînt doar parțial cunoscute, nefiind încă precizat nici dacă aceste aferențe stimulează centrii respiratori bulbari direct sau prin intermediul centrilor pontini.

— Reflexul excitoinspirator (de colabare), mai puțin important în condiții fiziologice decît precedentul, este declanșat de deflația plămînilor și constă în declanșarea prematură a inspirației, consecutiv stimulării prin colabare pulmonară a unor receptori cu adaptare rapidă. Acest reflex este declanșat doar de modificări importante ale volumului pulmonar și nu durează mai mult de o secundă. De altfel, unii autori nici nu recunosc existența unor receptori stimulați specific de deflația pulmonară, iar alții consideră că în eupnee intervin doar receptorii cu adaptare lentă avînd rolul de a desăvîrși inspirația, iar receptorii cu adaptare rapidă ar fi activați numai dacă profunzimea inspirației a depășit nivelul eupneic sau dacă s-a produs o deflație pulmonară forțată (pneumotorax, anafilaxia la cobai), situații în care eforturile inspiratorii încearcă să contracareze colapsul unităților pulmonare periferice (38) (39). Deci, spre deosebire de concepția clasică, conform căreia cele două reflexe declanșate de inflația și, respectiv, deflația pulmonară ar condiționa succesiunea ritmică a inspirațiilor și expirațiilor și, respectiv, frecvența respiratorie, iar în absența centrilor pneumotaxici ar menține în limite aproape normale profunzimea respirațiilor, autorii moderni atribuie un rol important fiziologic numai reflexului inhibitoinspirator, în

rențe, cele mai importante, în condiții de eupnee, sînt cele provenite de la proprioceptorii pulmonari și ai musculaturii respiratorii, precum și informațiile de la chemoreceptorii din corpusculii carotidieni și aortici. Toți ceilalți receptori sînt stimulați numai în condiții neobișnuite și/sau patologice și, deci influențele lor în reglarea respirației sînt doar incidentale.

Reflexele proprioceptive

Reflexele proprioceptive declanșate de stimularea receptorilor din grosimea musculaturii netede a căilor respiratorii și din musculatura striată respiratorie, intervin în reglarea ciclului respirator în cadrul unor mecanisme complexe de *feedback*.

a) Reflexele Hering-Breuer, consecința variațiilor de tensiune ale receptorilor de distensie apărute ca urmare a modificărilor ritmice de inflație pulmonară, sînt de două tipuri și anume inhibitoinspirator și excitoinspirator.

— Reflexul inhibitoinspirator (de distensie), cel mai important în condiții fiziologice, constă în oprirea inspirației și declanșarea expirației ca urmare a distensiei pulmonare. Stimulul declanșator este constituit nu numai de importanța inflației pulmonare, dar și de viteza cu care are loc procesul. Receptorii care declanșează reflexul inhibitoinspirator sînt cu adaptare lentă, activitatea lor continuînd atît timp cît plămînii se mențin destinși. La animale acești receptori sînt extrem de sensibili, fiind stimulați de distensii pulmonare reduse (în limita volumului curent) și intrînd în activitate de la o CRF normală sau chiar inferioară acesteia. Volumul pulmonar prag care stimulează activitatea acestor receptori scade progresiv cu timpul de la debutul inspirației, probabil, ca urmare a recrutării unui număr mai mare de receptori. Factorii care scad complianța pulmonară sau măresc rezistența căilor respiratorii la flux sensibilizează receptorii de distensie, la fel ca și alcaloizii din *veratrum*. Impulsurile declanșate de receptorii de distensie, a căror frecvență poate ajunge la 300/sec., se transmit pe fibrele vagale groase mielinizate ($A\alpha$ și $A\beta$) cu viteză crescută (14—59 m/sec) pînă la nivel bulbar. Căile centrale pe care le parcurg aceste impulsuri sînt doar parțial cunoscute, nefiind încă precizat nici dacă aceste aferențe stimulează centrii respiratori bulbari direct sau prin intermediul centrilor pontini.

— Reflexul excitoinspirator (de colabare), mai puțin important în condiții fiziologice decît precedentul, este declanșat de deflația plămînilor și constă în declanșarea prematură a inspirației, consecutiv stimulării prin colabare pulmonară a unor receptori cu adaptare rapidă. Acest reflex este declanșat doar de modificări importante ale volumului pulmonar și nu durează mai mult de o secundă. De altfel, unii autori nici nu recunosc existența unor receptori stimulați specific de deflația pulmonară, iar alții consideră că în eupnee intervin doar receptorii cu adaptare lentă avînd rolul de a desăvîrși inspirația, iar receptorii cu adaptare rapidă ar fi activați numai dacă profunzimea inspirației a depășit nivelul eupneic sau dacă s-a produs o deflație pulmonară forțată (pneumotorax, anafilaxia la cobai), situații în care eforturile inspiratorii încearcă să contracareze colapsul unităților pulmonare periferice (38) (39). Deci, spre deosebire de concepția clasică, conform căreia cele două reflexe declanșate de inflația și, respectiv, deflația pulmonară ar condiționa succesiunea ritmică a inspirațiilor și expirațiilor și, respectiv, frecvența respiratorie, iar în absența centrilor pneumotaxici ar menține în limite aproape normale profunzimea respirațiilor, autorii moderni atribuie un rol important fiziologic numai reflexului inhibitoinspirator, în

timp ce reflexul excitoinspirator se admite că ar acţiona doar în condiţii patologice (76).

Importanţa reflexelor Hering-Breuer în reglarea frecvenţei şi profunzimii respiraţiilor diferă la diverse specii animale. Astfel, la pisică pragul pentru reglarea vagală fazică a *pattern-ului* respirator — probabil datorită aferenţelor de la nivelul receptorilor de distensie — se află în limitele ventilaţiei eupneice, în timp ce la om pragul se situează la nivele de 1,5—2 ori superioare nivelului eupneic, omul avînd deci un prag înalt pentru efectele aferenţei vagale (12). La om blocarea anestezică a vagilor nu influenţează frecvenţa sau volumul crescut în timpul eupneei, în schimb, influenţează aceşti parametri în timpul hiperventilaţiei provocate prin CO_2, iar în timpul narcozei este necesară o inflaţie pulmonară de peste 1 l ca să apară o inhibiţie marcată a respiraţiei. La cîini şi pisici impulsurile aferente de la nivelul receptorilor pulmonari de distensie deţin un rol important în reglarea respiraţiei. Creşterea CO_2 diminuă la iepuri, cîini şi şobolani descărcările receptorilor de distensie, ceea ce a dus la ipoteza că hiperpneea din efortul fizic sau consecutivă hipercapniei ar fi, cel puţin parţial, consecinţa diminuării activităţii acestor receptori (72).

Cercetări mai noi (20), sugerează că aferenţele pulmonare vagale nu ar modifica comanda ventilatorie a centrilor, ci ar influenţa raporturile dintre volumul curent şi frecvenţa respiraţiilor pentru un anumit minut-volum ventilator. La pisici vagotomia provoacă creşterea volumului curent şi scăderea frecvenţei respiratorii, fără a modifica minut-volumul ventilator, iar condiţiile care la un animal intact produc hiperventilaţie (respirarea unui aer îmbogăţit în CO_2, obstrucţia căilor aerifere) nu mai au acest efect. La om aferenţa vagală, care se înregistrează la CRF, creşte la volume pulmonare mai mari şi, concomitent, creşte şi frecvenţa respiratorie. Deci şi la om acţionează principiul autolimitării inspiraţiilor, propus de Hering-Breuer, ca un mecanism important pentru limitarea modificărilor volumului pulmonar în timpul respiraţiilor. Consecinţele aferenţelor vagale asupra ventilaţiei, deşi nesemnificative în timpul respiraţiilor liniştite, sînt responsabile de creşterea frecvenţei respiratorii cînd creşte volumul curent (efort fizic, hipercapnie, hipoxie) (8).

b) Reflexul paradoxal Head, considerat ca opus reflexului Hering-Breuer inhibitoinspirator, constă în activarea efortului inspirator consecutiv hiperinflaţiei pulmonare, la animale la care s-a efectuat o blocare a vagului prin răcire la +8°. Reflexul este declanşat ca urmare a diminuării activităţii unor receptori de distensie cu adaptare rapidă din parenchimul pulmonar, din cauza blocării unor descărcări cu frecvenţă superioară celei pe care o poate transmite diametrul fibrelor respective în condiţii de hipotermie, precum şi din cauza generării unor potenţiale abortive (61). Impulsurile care generează acest reflex sînt conduse ascendent de fibre vagale şi, ca urmare, reflexul dispare după vagotomie bilaterală. Se presupune că reflexul paradoxal Head ar contribui la menţinerea hiperventilaţiei cu un volum curent crescut (efortul muscular) sau ar interveni în producerea respiraţiei suspinoase. Nu se cunoaşte importanţa fiziologică a acestui reflex la om şi nici sensibilitatea lui (76), dar poate că deţine un rol în inflaţia pulmonară la nou-născut şi în suspinul periodic care apare uneori la adult (81).

c) Reflexele proprioceptive cu originea în musculatura respiratorie par a deţine, cel puţin la om, un rol mai important în reglarea ventilaţiei pulmonare decît reflexele Hering-Breuer, iar la animal sînt răspunzătoare de modificări ale complianţei şi

rezistenței pulmonare după vagotomie (76). Musculatura respiratorie, ca toți mușchii striați, conține două tipuri de proprioceptori — fusurile musculare și receptorii tendinoși — care informează asupra stării lor de contracție și pot iniția modificări reflexe ale tensiunii musculare coordonate de către centrii medulari la care ajung fibrele γ ale acestor receptori. Importanța aferențelor musculare proprioceptive în reglarea respirației este dovedită de faptul că secționarea rădăcinilor posterioare cervicale și toracice, suprimînd această sursă de aferențe de la principalii mușchii respiratori, diminuă activitatea electrică a mușchilor intercostali externi.

Fusurile musculare au rolul de a controla efectuarea mișcărilor sau, cu alte cuvinte, de a compara contracția obținută cu acea comandată. Fără a intra în detalii, care ar depăși limitele acestui capitol, precizăm că fusurile musculare, situate în mușchii striați în paralel cu fibrele musculare, conțin în partea lor centrală terminația anulospirală a unei fibre aferente IA, care, prin rădăcina posterioară corespunzătoare, ajunge în măduvă unde stabilește o legătură monosinaptică cu motoneuronul α din coarnele anterioare ce deservește mușchiul din care provine fibra γ (fig. 48). Întinderea mușchiului alungește fusul și provoacă descărcări de impulsuri în fibrele IA care stimulează reflex motoneuronul α, întărind astfel contracția mușchiului respectiv. Fibrele intrafusale, care primesc inervația motorie de la motoneuronii γ prin fibrele fusomotorii de calibru redus, se contractă ca urmare a stimulării acestor motoneuroni, deformînd terminațiile anulofusale și intensificînd ritmul descărcărilor în fibrele IA, ceea ce are ca rezultat activarea contracției fibrelor extrafusale prin intermediul motoneuronilor α.

Mecanismele descrise anterior acționează și la nivelul musculaturii respiratorii, dar cu anumite particularități, deoarece mușchii intercostali sînt bogați atît în fusuri musculare cît și în receptori tendinoși, în timp ce diafragmul conține un număr mai redus de proprioceptori, mai ales fusuri musculare. Aceste două tipuri de proprioceptori influențează contracția musculară în sensuri opuse și, de aceea, întinderea mușchilor intercostali mărește forța lor de contracție, iar întinderea diafragmului inhibă contracția sa. Deși inervația diafragmului diferă de aceea a mușchilor intercostali, activitatea lor contractilă se desfășoară coordonat, datorită influențelor reciproce prin legături mecanice și nervoase. Astfel, mișcările cutiei tora-

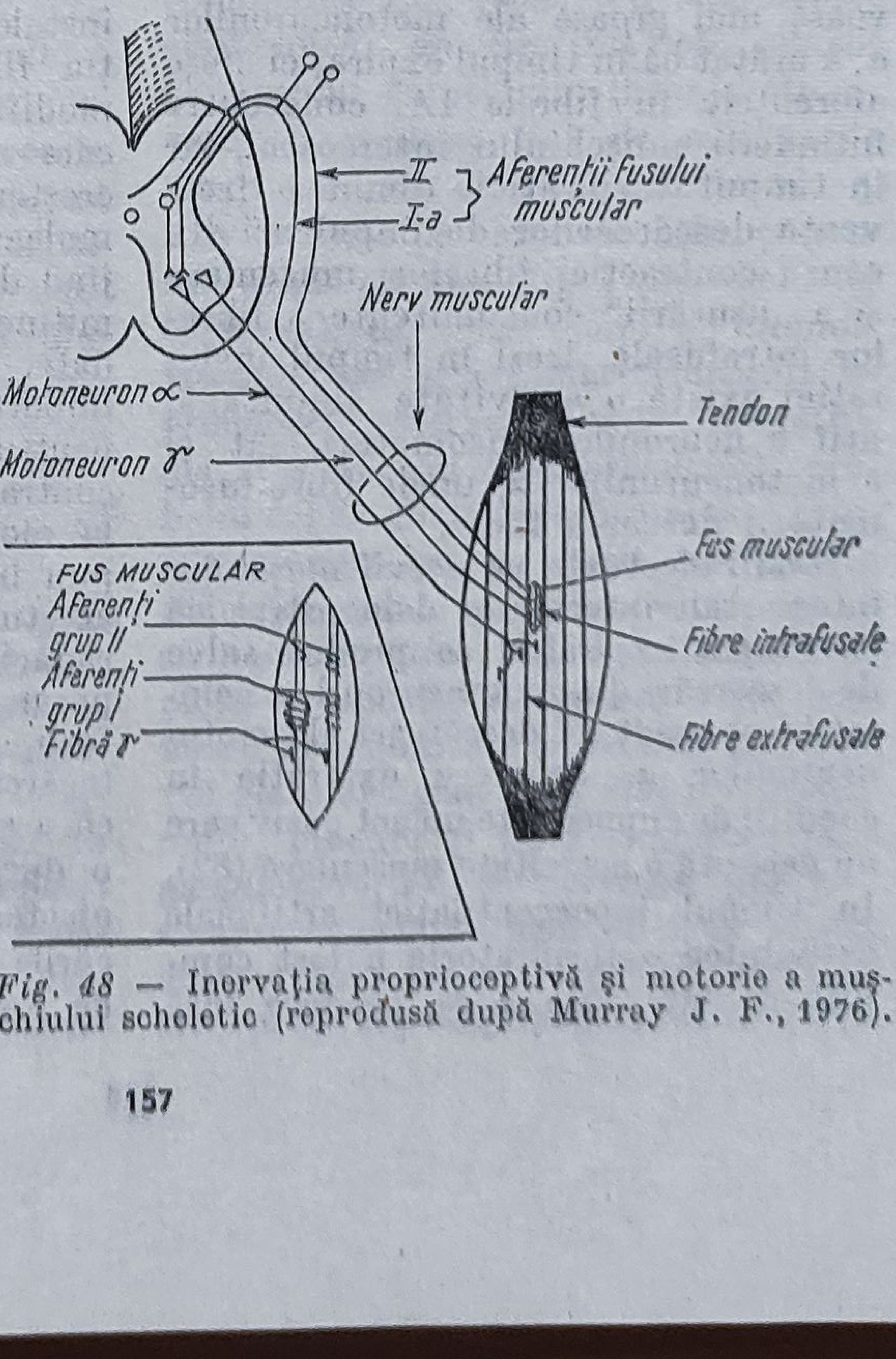


Fig. 48 — Inervația proprioceptivă și motorie a mușchiului scheletic (reprodusă după Murray J. F., 1976).

cice exercită tracţiuni asupra diafragmului, atît direct datorită inervaţiei acestui muşchi, cît şi indirect prin modificări ale presiunii pleurale, iar contracţia muşchilor intercostali influenţează reflex diafragmul (8).

Cercetările efectuate asupra activităţii motorii a muşchilor intercostali în timpul respiraţiei au demonstrat că destinderea pasivă a toracelui printr-o presiune pozitivă alungeşte musculatura intercostală, mărind frecvenţa descărcărilor aferente în fibrele IA şi provocînd contracţia reflexă a acestor muşchi, proces abolit prin secţionarea rădăcinilor posterioare medulare din metamerele care inervează musculatura intercostală. În timpul inspiraţiei creşte frecvenţa descărcărilor aferente din fusurile prezente în musculatura intercostală, consecutiv contracţiei fibrelor musculare extrafusale care relaxează fibrele intrafusale. Blocajul specific al fibrelor micilor neuroni fusomotori prin anestezie locală, care nu afectează şi activitatea fibrelor nervoase mai groase ale motoneuronilor α, a arătat că în timpul expiraţiei cresc aferenţele în fibrele IA, consecutiv întinderii muşchiului intercostal, iar în timpul inspiraţiei diminuă frecvenţa descărcărilor de impulsuri din cauza contracţiei fibrelor musculare şi a „uşurării" concomitente a fibrelor intrafusale. Deşi în timpul inspiraţiei există o activitate simultană, atît a neuronilor fusomotori, cît şi a motoneuronilor α, unele fibre fusomotorii descarcă tonic.

Studii efectuate pe nervii muşchilor intercostali interni au demonstrat că în timpul expiraţiei se produc salve de descărcări din motoneuronii γ, neînsoţite obişnuit de descărcări ale motoneuronilor α, deoarece expiraţia în condiţii de eupnee este un act pasiv care nu necesită o activitate musculară (82). În timpul hiperventilaţiei artificiale activitatea α inspiratorie a fost complet abolită, fără a se produce însă modificări ale descărcărilor γ, iar hipoxia şi hipercapnia au stimulat rapid atît descărcările α, cît şi pe cele γ. La animalul care respiră normal, vagotomia bilaterală, deşi diminuă frecvenţa respiraţiilor, nu influenţează raportul dintre activităţile α şi γ, în timp ce stimularea moderată vagală diminuă activităţile α şi γ ale nervului intercostal extern şi concomitent, stimulează uşor activitatea γ a nervului intercostal intern.

Reflexele proprioceptive declanşate prin aferenţe musculo-tendinoase toracice se consideră că ar deţine un rol important în reglarea volumului curent, care se menţine adecvat graţie descărcărilor inspiratorii de impulsuri ritmice pentru motoneuronii α şi γ, variabile în funcţie de starea de alungire (contracţie) a muşchilor inspiratori. Starea de tensiune a fibrelor extrafusale depinde de sarcina impusă muşchilor şi, de aceea, atunci cînd cresc rezistenţele respiratorii, ca de exemplu în obstrucţia traheală, se instalează un decalaj între contracţia fibrelor extrafusale, care nu se modifică, şi aceea a fibrelor fusale, care se accentuează, rezultatul fiind creşterea aferenţelor fusale care stimulează reflex motoneuronii α, corijînd decalajul alungirii fibrelor şi permiţînd atingerea contracţiei comandate. Deşi aceste date par a sublinia importanţa controlului proprioceptiv pentru adaptarea rapidă a forţei de contracţie a musculaturii respiratorii la modificările impuse, alte cercetări pun în discuţie valoarea fiziologică a acestui mecanism. Astfel, secţionarea rădăcinilor dorsale produce doar temporar paralizia musculaturii respiratorii, iar „reflexul de compensare a încărcării", declanşat de creşterea bruscă a sarcinii sistemului respirator, are o durată atît de redusă încît deabia afectează respiraţia. În plus, modificările volumului pulmonar determinate de presiunea pozitivă la nivelul gurii

pot explica mecanic unele răspunsuri — prin modificări ale elastanței — fără a implica mecanisme nervoase de control. De aceea se poate afirma că, în condiții fiziologice, rolul controlului proprioceptiv muscular în reglarea respirației este încă neclarificat (8).

Reflexele chemoceptive

Reflexele chemoceptive contribuie, împreună cu cele proprioceptive, la reglarea ventilației pulmonare, fiind declanșate de modificări ale tensiunii gazelor și ale [H^+] din sînge. Variațiile metabolice care survin în organism impun adaptări corespunzătoare ale ventilației, pentru a diminua $Paco_2$ crescut, a combate efectele excesului de H^+ sau a readuce la normal Pao_2, cînd a scăzut la niveluri potențial periculoase. Aceste adaptări ventilatorii sînt posibile grație existenței unor mecanisme de *feedback* chimic, care controlează și adaptează permanent activitatea centrilor respiratori bulbari la necesitățile metabolice ale organismului, pe baza informațiilor provenite de la chemoreceptorii periferici și/sau centrali — terminații nervoase sensibile la variațiile presiunii parțiale sanguine a gazelor sau ale echilibrului acido-bazic. Astfel minut-volumul respirator este adaptat la intensitatea metabolismului, legătura între metabolism și ventilație fiind realizată prin $Paco_2$ și nu prin Pao_2.

Chemoreceptorii periferici sînt prezenți în pereții arterelor mari din segmentul circulator de mare presiune, cei mai importanți fiind cei sino-carotidieni și aortici, reprezentați de terminațiile nervoase din corpusculii (glomușii) respectivi. Acești receptori intervin în reglarea activității atît a sistemului respirator, cît și a celui cardiovascular, cei sino-carotidieni influențînd, în special, reglarea activității respiratorii și cei aortici, mai ales, reglarea hemodinamicii.

Corpusculul sino-carotidian situat la bifurcația carotidei primitive — cel mai bine studiat din cauza accesibilității sale — are diametrul de 1—2 mm, cîntărește aproximativ 2 mg și are cea mai bogată irigație din organism și anume 1—2 litri/minut/100 g țesut. În contrast cu fluxul sanguin imens, consumul de O_2 al corpusculului carotidian este doar de aproximativ 0,2 ml O_2/100 ml de sînge perfuzat, ceea ce înseamnă că sîngele, după ce a străbătut corpusculul, a pierdut mai puțin de 1% din cantitatea totală de O_2 pe care o conținea. De aceea, se poate admite că celulele corpusculului carotidian sînt în contact cu sînge în care Pao_2, $Paco_2$ și [H^+] sînt la niveluri asemănătoare celor din sîngele arterial.

Cercetări de microscopie optică (17), completate mai recent cu microscopie electronică, au precizat că celulele glomusului carotidian, înconjurate de vase sinusoidale, sînt de mai multe tipuri, pe baza densității electronice și a veziculelor pe care le conțin, și anume: celule glomice (tip I sau chemoreceptoare), de talie mare, cu granule voluminoase și cu mari cantități de pseudocolinesterază, celule interstițiale (tip II sau sustentaculare), probabil celule gliale care înconjoară celulele glomice și, în sfîrșit, un număr redus de celule ganglionare simpatice și parasimpatice. În imediata apropiere a celulelor se găsesc fibre nervoase nemielinizate provenite din nervul glosofaringian, cele mai multe aferente, precum și fibre simpatice preganglionare. Fibrele nervoase prezintă sinapse cu celulele glomice și, de aceea, acestea din urmă pot fi atît presinaptice cît și postsinaptice față de nervii aferenți

senzitivi (fig. 49). Cercetări recente electronomicroscopice au precizat că terminaţiile nervoase glosofaringiene pot conduce impulsuri în ambele direcţii şi anume atît spre nerv, cît şi spre celulele glomice pe care se termină. Prezenţa acestor „sinapse reciproce" a sugerat ipoteza că terminaţiile nervoase şi celulele glomice ar acţiona împreună, dar mecanismul activităţii lor este încă în discuţie. Cercetările care au demosntrat prezenţa în celulele glomice de catecolamine, în special de dopamină, au constituit baza ipotezei că hipoxia (dar şi hipercapnia) ar stimula direct terminaţiile nervoase aferente şi nu celulele glomice, aşa cum se admitea înainte, aceste celule funcţionînd probabil ca o reţea interconectată de celule asemănătoare neuronilor şi eliberînd, sub influenţa unui mediator chimic excitator (probabil acetilcolina), dopamină, care modulează generarea de impulsuri în terminaţiile nervoase (49). Altă ipoteză susţine că hipoxia ar acţiona asupra celulelor glomice, alterînd rata sintezei unui neurotransmiţător, ceea ce ar avea ca urmare stimularea indirectă a fibrelor nervoase aferente (8). Experimental s-a dovedit că celulele glomice nu sînt necesare pentru funcţia corpusculului carotidian, deoarece nevromul care se formează la capătul secţionat al nervului sinusului carotidian după ablaţia glomusului, este sensibil la variaţiile Pao_2 şi $Paco_2$.

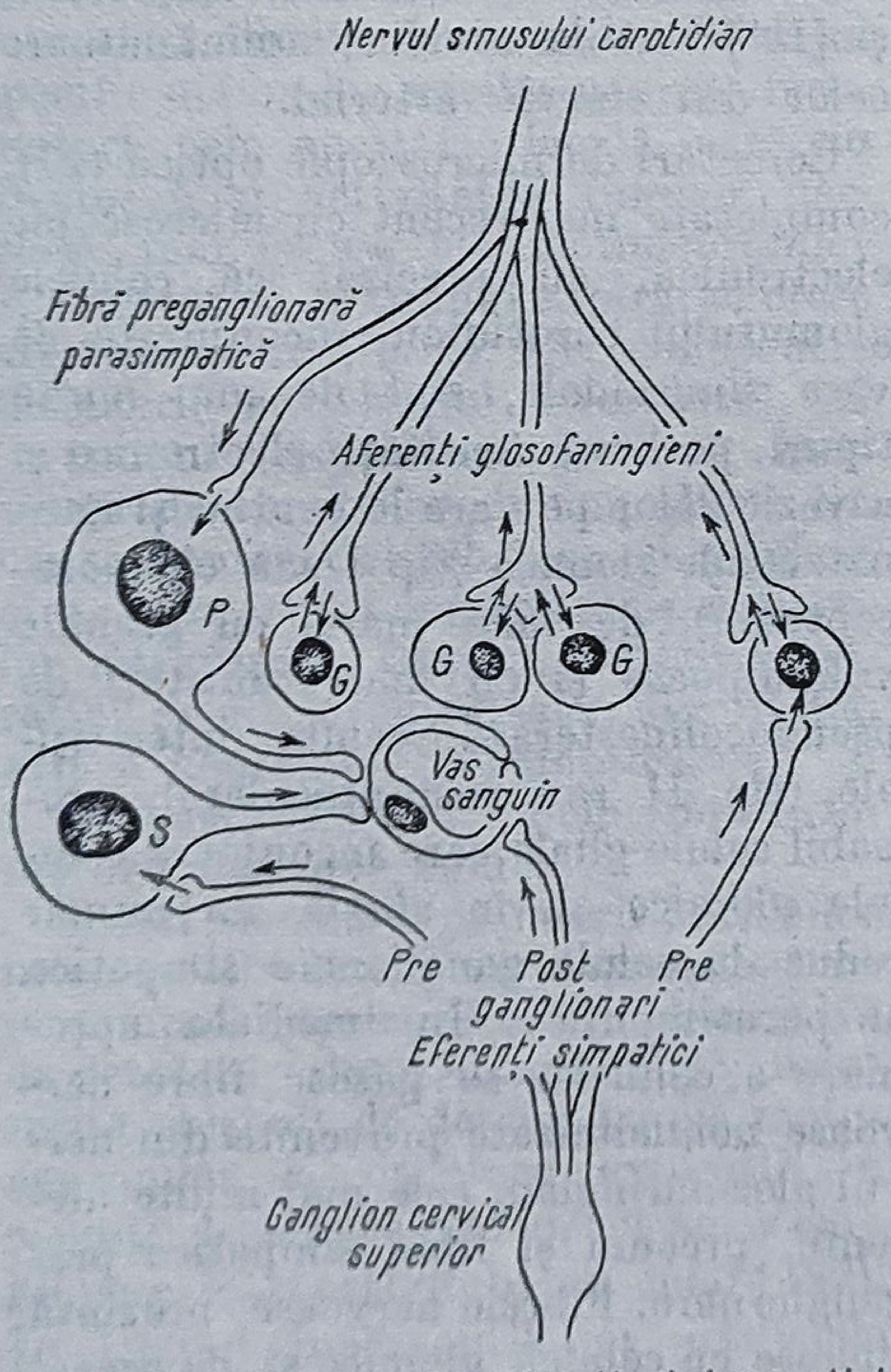


Fig. 49 — Schema localizării şi inervaţiei corpusculilor carotidieni şi aortici (reprodusă după Ganong W. F., 1977)

Corpusculii aortici, în număr de doi sau mai mulţi, situaţi în apropierea crosei aortice, au fost mai puţin studiaţi din cauza situaţiei lor anatomice care îi face greu accesibili. Cu toate acestea, se admite că receptorii aortici funcţionează, în general, similar cu cei sino-carotidieni, dar cu anumite diferenţe, mai ales cantitative. Astfel, stimularea chemoreceptorilor sino-carotidieni declanşează un răspuns respirator caracterizat prin modificări atît ale frecvenţei, cît şi ale profunzimii respiraţiilor, de 7 ori mai puternic comparativ cu cel produs de stimularea receptorilor aortici, care influenţează în special frecvenţa respiraţiilor.

Stimulul principal al chemoreceptorilor sino-carotidieni şi aortici este scăderea presiunii parţiale a O_2 din sîngele arterial (Pao_2), aceşti receptori fiind stimulaţi la o Pao_2 de aproximativ 500 Torri, nivel de cîteva ori mai mare decît cel care provoacă tulburări metabolice tisulare (4). Cercetările electrofiziologice au precizat că descărcările de impulsuri în fibrele nervoase care conduc impulsuri de la aceşti chemoreceptori cresc progresiv pe măsură ce Pao_2 scade sub 50 Torri, prezintă o creştere rapidă sub 10 Torri şi apoi devin neregulate şi scad pro-

gresiv sub 30 Torri (40); în contrast, hiperoxia produsă prin inhalarea de aer cu 30% O_2, provoacă inactivarea chemoreceptorilor (42). Terminațiile chemoreceptoare sînt active și în normoxie, oxigenul acționînd ca unul din stimulii fiziologici care reglează ventilația. După denervarea experimentală a chemoreceptorilor sino-carotidieni este abolit răspunsul respirator de hipoxemie, iar după ablația ambilor corpusculi carotidieni la om răspunsurile sînt aceleași ca la animalele la care s-a efectuat denervarea atît a corpusculilor carotidieni, cît și a celor aortici, ventilația în repaus fiind puțin modificată, în schimb, fiind abolit răspunsul ventilator la hipoxie și redus cu 30 % cel la hipercapnie; de asemenea, pacienții la care s-au extirpat ambii corpusculi carotidieni pot să-și țină mai mult timp respirația, ceea ce sugerează că impulsurile de la chemoreceptorii carotidieni contribuie la senzațiile pe care le determină „punctul de întrerupere a continuității" *(breaking point)*, cînd nu se mai poate prelungi apneea (25). Sensibilitatea la hipoxie a chemoreceptorilor periferici scade cu timpul, mai ales atunci cînd stimulul hipoxic este cronic (adaptarea la altitudine).

Chemoreceptorii sino-carotidieni și aortici sînt stimulați și de creșterea $Paco_2$ și a $[H^+]$, descărcările de impulsuri în fibrele aferente crescînd aproape liniar la concentrații ale CO_2 între 20 și 60 Torri CO_2 și la $[H^+]$ între 20 și 60 nV H^+/l. Răspunsul ventilator declanșat de stimularea chemoreceptorilor periferici prin creșterea $Paco_2$ este mai rapid, comparativ cu cel obținut prin activarea chemoreceptorilor centrali sub influența aceluiași stimul (6). Cercetările electrofiziologice au precizat că, în timp ce chemoreceptorii sino-carotidieni sînt stimulați atît de hipercapnie, cît și de diminuarea pH sîngelui arterial, cei aortici sînt activați numai de hipoxie, iar diminuarea pH nu numai că nu îi activează dar, uneori chiar îi deprimă (70). După denervarea bilaterală sino-carotidiană răspunsurile la creșterile Pao_2 sînt reduse cu mai puțin de 20%, iar cele la variații de pH între 7,2 — 7,5 sînt abolite, modificările mai profunde provocînd totuși anumite efecte ventilatorii.

În afara efectului stimulant independent al scăderii Pao_2 și al creșterii $Paco_2$ și a $[H^+]$, s-a constatat că activitatea chemoreceptorilor periferici la hipoxemie este potențată de hipercapnie și, la nivelul chemoreceptorilor sino-carotidieni, și de diminuarea pH. Nu este exclus însă ca, cel puțin parțial, această potențare să fie mediată central.

Activitatea chemoreceptorilor periferici este stimulată, de asemenea, de diminuările presiunii arteriale, precum și de creșterea activității simpaticului, probabil, ca rezultat al diminuării fluxului sanguin (53).

Impulsurile aferente de la nivelul glomusului carotidian sînt transmise pe fibre subțiri (cu diametrul de 2—5 μ), cu viteză de conducere relativ lentă (7—12 m/sec), aparținînd glosofaringianului, iar impulsurile de la nivelul corpusculilor aortici iau calea vagală (fig. 50). De la nivelul chemoreceptorilor periferici impulsurile aferente ajung la bulb în neuronii GRD și stimulează musculatura inspiratorie, dar nu și pe aceea expiratorie.

Mecanismul traducerii unor stimuli chimici — modificări ale concentrației gazelor și ale pH sanguin — în potențiale de acțiune la nivelul chemoreceptorilor periferici nu este încă elucidat. S-a sugerat că hipoxia ar stimula receptorii sino-carotidieni prin inhibarea formării de ATP, deoarece anumite toxice enzimatice, care au acest efect, produc și activarea ventilației. Ipoteza nu poate fi susținută, deoarece corpusculul carotidian are o irigație foarte bogată, iar diferența a-v de O_2

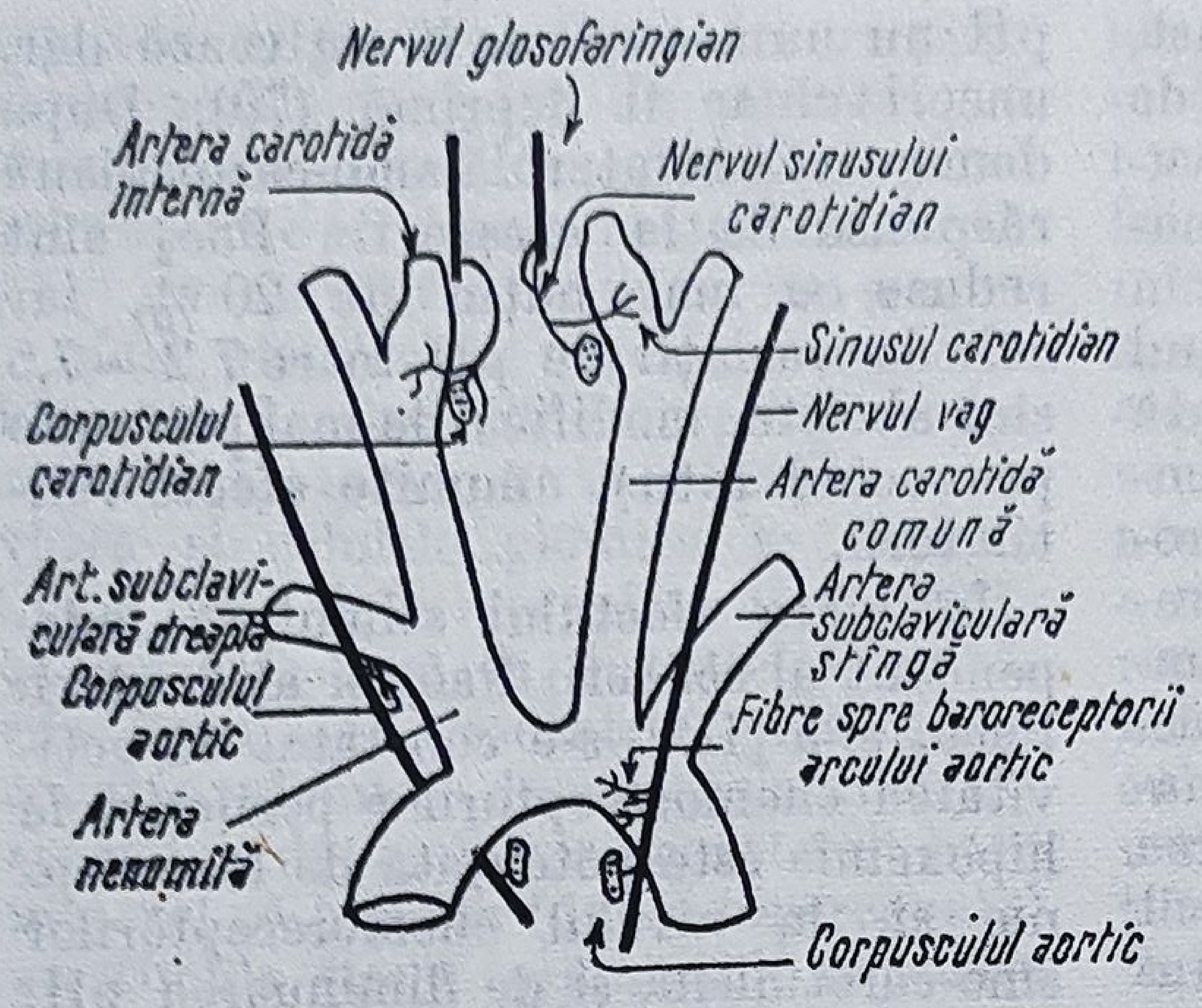


Fig. 50 — Schema inervației corpusculului carotidian. Fibrele aferente ale nervului glosofaringian (IX) formează sinapse reciproce cu celulele glomice (G); vasele sanguine sînt inervate de fibre postganglionare parasimpatice (P) și simpatice (S); unele fibre simpatice preganglionare fac sinapse cu celulele glomice. Săgețile indică direcția impulsurilor (reprodusă după Murray J. F., 1976).

este de numai 0,15 ml/100 ml sînge perfuzat și, cu toate că celulele glomice au un metabolism extrem de intens (16), acestea nu par a fi foarte sensibile la carența de O_2, deoarece consumul lor de O_2 nu diminuă atunci cînd Pao_2 scade la 40 Torri (66). Prezența în corpusculul carotidian a două tipuri de citocrom a_3 cu afinități diferite pentru O_2, a constituit baza ipotezei conform căreia citocromul a_3 cu afinitate crescută pentru O_2 ar menține metabolismul normal, în timp ce citocromul a_3 cu afinitate redusă pentru O_2 ar determina declanșarea de impulsuri chemoreceptive (52).

Ambele ipoteze preconizează, deci, existența unui mecanism de *feedback*, care reglează funcția chemoreceptorilor, acest mecanism avînd la bază sinapsele reciproce dintre terminațiile nervoase și celulele glomice (8).

Rolul chemoreceptorilor periferici în reglarea ventilației în condiții de normoxie și normocapnie, în repaus sau cu ocazia unui efort fizic, a fost minimalizat de unii autori din cauză că activitatea centrilor respiratori se menține prin stimularea chemoreceptorilor centrali și în lipsa completă a O_2 și/sau a unor creșteri mari ale CO_2 și $[H^+]$; modificările ventilatorii la variațiile mici ale Pao_2 sînt minime și răspunsul ventilator la creșterea Pao_2 este aproape asemănător, indiferent de prezența sau absența chemoreceptorilor periferici. Aceste concluzii se datoresc condițiilor experimentale inadecvate, aparenta hiposensibilitate a chemoreceptorilor periferici la hipoxie fiind consecința intervenției unor mecanisme compensatoare, mobilizate atunci cînd perioadele de inhalare sînt prelungite, răspunsurile la CO_2 fiind studiate în condiții de hiperoxie, cînd influența stimulatoare periferică a CO_2 este minimă. Cercetări efectuate în condiții de normoxie au arătat că după denervarea cronică a chemoreceptorilor periferici se dublează timpul de latență care precede stimularea ventilației, creșterea este mult mai lentă, curba de răspuns la CO_2 este deviată la stînga și panta este mai puțin înaltă. Aceste modificări au fost atribuite scoaterii din funcție a chemoreceptorilor periferici, după care controlul chimic al respirației se face numai de către chemoreceptorii centrali, care răspund mai lent din cauza timpului de circulație plămîni-creier mai lung și a timpului necesar pentru difuziunea CO_2 prin bariera hemato-encefalică. După denervări cronice ale chemoreceptorilor periferici, la cîini, $\dot{V}E$ și VA în repaus reprezintă numai 80%

din valorile dinainte de denervare, în timp ce $Paco_2$ crește doar cu 10%, ușoara acidoză respiratorie fiind compensată prin readaptarea chemoreceptorilor centrali la nivelurile crescute ale $Paco_2$. Aceste rezultate dovedesc că în condiții de eupnee, în stare de normoxie și normocapnie, activitatea chemoreceptorilor periferici contribuie cu aproximativ 20% la controlul ventilator. În schimb, hiperpneea hipoxemică pare a depinde în întregime de integritatea chemoreceptorilor periferici, deoarece, după distrugerea lor la cîine sau blocarea lor anestezică la om, hipoxemia deprimă respirația, ca urmare a inhibării centrilor respiratori sub acțiunea lipsei de O_2.

Necesitățile de O_2 ale chemoreceptorilor periferici fiind acoperite doar de O_2 dizolvat în plasmă, în anemii — deși cantitatea totală de O_2 din sînge este diminuată — cantitatea dizolvată în plasmă nu este modificată și de aceea nu există modificări ventilatorii. În schimb, în șocul hemoragic irigația sanguină a corpusculului carotidian scade și din cauza stazei vasculare se eliberează receptorilor o cantitate mai mică de O_2 pe unitatea de timp și, ca urmare, se instalează hiperventilația. În intoxicația cu CO, cu toate că Pao_2 și fluxul sanguin al glomusului sînt normale, se produce o stimulare reflexă a ventilației, deoarece se modifică poziția și forma curbei de disociere a Hb, diminuînd cantitatea de O_2 eliberată la nivelul glomusului. În sfîrșit, anumite toxice, printre care cianurile, stimulează puternic ventilația, deoarece împiedică utilizarea O_2 la nivel tisular.

Chemoreceptorii centrali se găsesc probabil la diverse etaje ale sistemului nervos central, dar cei mai cunoscuți și mai bine studiați sînt cei situați în segmentul bulbar al trunchiului cerebral, deși nu au fost încă localizați histologic, ci numai prin efectele activării lor.

Existența chemoreceptorilor centrali a fost presupusă înainte de a se fi dovedit prezența lor, datorită faptului că denervarea chemoreceptorilor periferici nu era urmată de abolirea răspunsului ventilator la creșterea $Paco_2$. Cercetările experimentale care au arătat că perfuzia ventriculo-cisternală cu un LCR cu pH diminuat (prin scăderea HCO_3^- sau creșterea concentrației de CO_2) au adus dovada certă a unor chemoreceptori centrali care intervin în controlul ventilației. Cercetările ulterioare au precizat că zona chemosensibilă este situată în apropierea suprafeței ventro-laterale a bulbului, la aproximativ 1—2 mm sub suprafață, lateral de piramide și medial față de rădăcinile nervilor cranieni VII—X, deci, la o oarecare distanță de centrii respiratori bulbari (56) (57). Prin metode mai adecvate de stimulare a suprafeței chemoreceptoare bulbare, mai recent s-au delimitat trei arii chemoreceptoare, reprezentate bilateral: una in sau în vecinătatea suprafeței ventrolaterale, între rădăcinile nervilor cranieni VII—X, cea de a doua localizată mai caudal, lateral față de piramide și medial față de rădăcinile nervului hipoglos și a treia cu sediul între celelalte două și care nu pare a fi chemosensibilă. Fibrele aferente provenite din cele două zone chemoreceptoare se unesc pe linia mediană, de unde proiectează apoi pe sediul lor bulbar de integrare (46) (73).

Inițial, s-a presupus că celulele centrilor respiratori ar fi dotate și cu proprietăți chemoreceptoare, dar ulterior s-a precizat că zonele chemoreceptoare bulbare, deși situate în apropierea centrilor respiratori, sînt net delimitate de aceștia. Astfel, înregistrîndu-se activitatea intracelulară a neuronilor respiratori bulbari consecutiv modificării $Paco_2$, s-a constatat că o creștere a $Paco_2$ produce hiperpolarizare neuronală, deci, diminuarea acti-

vităţii prin influenţa directă a CO_2, iar creşterea extracelulară a $[H^+]$ în vecinătatea neuronilor centrului respirator bulbar nu le modifică activitatea (55). În schimb, s-a evidenţiat prezenţa unor celule, sensibile la variaţiile cantitative extracelulare ale $[H^+]$, situate în vecinătatea suprafeţei laterale a bulbului, celule depolarizate şi *in vitro* prin creşterea $[H^+]$ în lichidul de perfuzie a cupelor tisulare (24). Nu se cunosc căile prin care aceste celule chemoreceptoare transmit informaţii structurilor nervoase care reglează respiraţia, dar probabil că nu există conexiuni directe între neuronii GRV şi chemoreceptorii centrali.

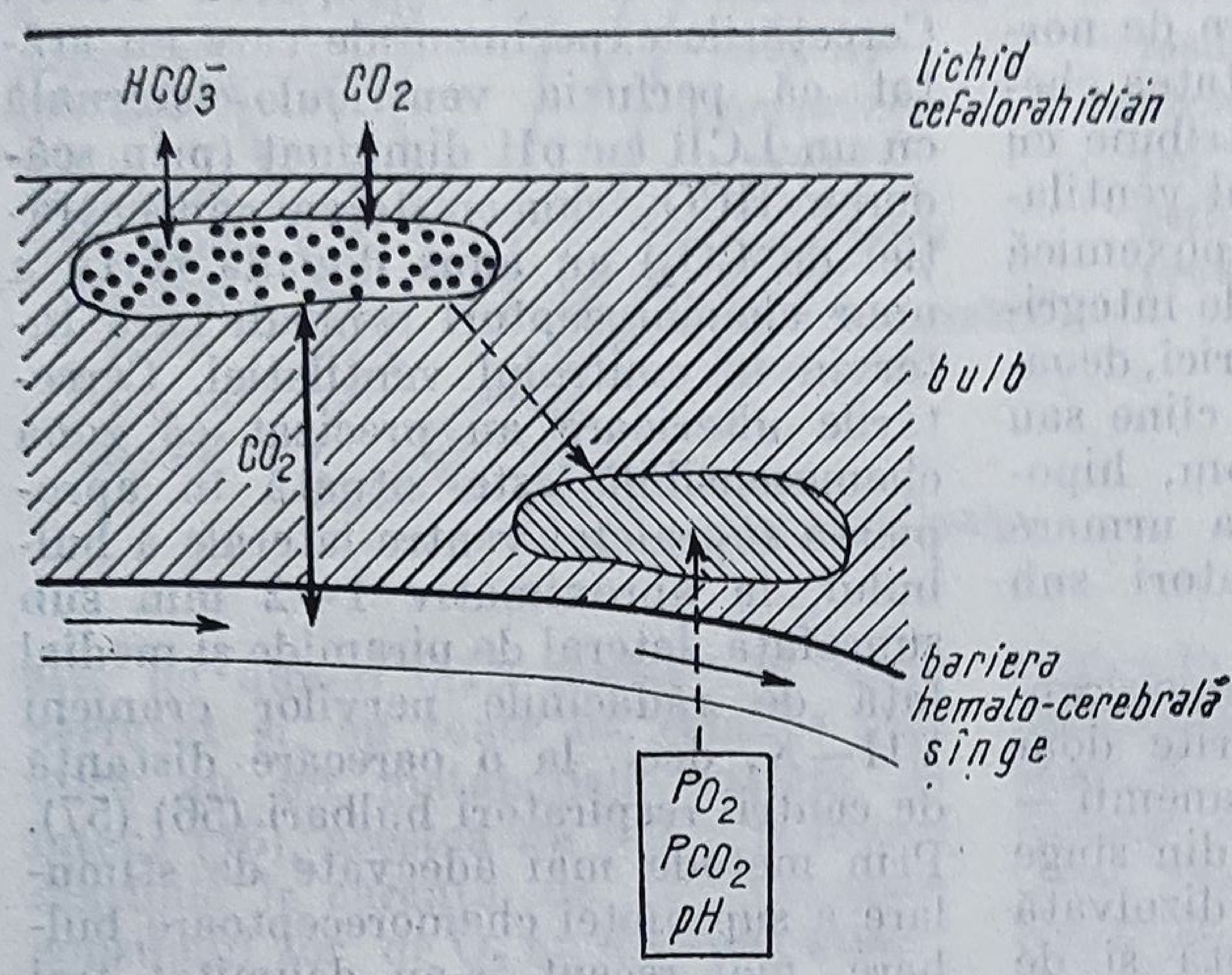


Fig. 51 — Schema influenţelor exercitate asupra chemoreceptorilor corticali. CO_2 difuzează mai rapid (săgeata groasă) decît HCO_3^- (săgeata subţire) (reprodusă după Bouhuys A., 1977).

Stimulii chemoreceptorilor centrali sînt anumite modificări chimice ale lichidului extracelular cerebral (LEC) şi în special modificările pH, la rîndul lor, condiţionate de concentraţia locală a CO_2 şi HCO_3^-, celelalte sisteme tampon fiind lipsite de importanţă. Tensiunea CO_2 din LEC depinde atît de Pa_{CO_2} a sîngelui care irigă bulbul, cît şi de metabolismul celular local şi fluxul sanguin, iar concentraţia HCO_3^- este condiţionată în cea mai mare măsură de concentraţia sa în LCR care scaldă bulbul, deoarece, spre deosebire de CO_2, care străbate cu uşurinţă bariera hemato-encefalică, HCO_3^- o trece cu dificultate (Fig. 51). Asemenea diferenţe nu există, însă, la nivelul ependimului ventricular şi, de aceea, în condiţii fiziologice concentraţiile H^+ şi HCO_3^- în LEC şi în LCR sînt egale şi deci LCR poate furniza informaţii directe asupra anumitor constituienţi chimici ai LEC. Diferenţele menţionate înainte fac ca în condiţii fiziologice P_{CO_2} să fie ceva mai mare (aproximativ 10 mm Hg), concentraţia HCO_3^- uşor mai scăzută şi pH mai mic cu 0,1 u. în LCR comparativ cu valorile din sîngele arterial.

Concentraţia H^+ în LEC şi în LCR deţine o importanţă majoră în reglarea respiraţiei. În condiţii de repaus, la om, $[H^+]$ în aceste lichide este de aproximativ 47 nM/l (pH 7,32), concentraţie care, prin controlul activităţii centrilor respiratori, asigură o ventilaţie de aproximativ 2,5 l/minut/m² sau 70% din totalul $\dot{V}E$. Scăderea $[H^+]$ deprimă ventilaţia, iar creşterea ei are efecte stimulante. Menţinerea constantă a $[H^+]$ în LEC şi în LCR — variaţiile pH LCR compatibile cu viaţa la animal sînt de numai 0,2 u. — este asigurată, în afara diferenţelor de permeabilitate ale membranei hemato-encefalice, şi de mecanisme active care reglează pH acestor lichide. Unul din aceste mecanisme este reprezentat de modificările active ale fluxului sanguin cerebral sub influ-

ența variațiilor $Paco_2$, CO_2 fiind cel mai puternic vasodilatator cerebral, prin acțiune directă asupra musculaturii netede din pereții arteriolari sau prin intermediul creșterii $[H^+]$. Concentrația CO_2 și a H^+ în LEC și în LCR va depinde, deci, de raportul dintre producerea și eliminarea de CO_2, care este condiționat și, la rîndul său, condiționează fluxul sanguin cerebral. Un alt mecanism care contribuie la menținerea constantă a pH în LEC și LCR este constituit de modificările secreției de HCO_3^-. Alterările acute sau cronice ale pH sanguin se însoțesc de modificări inverse ale concentrației HCO_3^- în LCR, grație cărora se restabilește pH normal. Secreția de HCO_3^- este un proces activ, care are loc indiferent de concentrația sanguină a ionului bicarbonat, și depinde exclusiv de tendința de modificare a pH LEC și LCR. De aceea, la pacienții cu pneumopatii cronice retenția persistentă de CO_2 nu se însoțește de modificări ale pH LCR și, ca urmare, ventilația pulmonară este inferioară celei care ar trebui să corespundă $Paco_2$ crescut.

Cercetările experimentale au precizat că structurile chemoreceptoare centrale pot influența ventilația, cînd apar modificări ale Pco_2 și ale $[H^+]$ în LCR și independent de concentrația sanguină a acestor constituenți. Astfel, s-a demonstrat că prin creșterea Pco_2 sau a $[H^+]$ din LCR se produce hiperventilație, chiar dacă în sîngele arterial concentrația acestor constituenți evoluează în sens opus; de asemenea, dacă se mențin constante concentrațiile HCO_3^- și Pco_2 în LCR, respirația de aer cu un procent ridicat de CO_2 provoacă hiperventilație, deoarece creșterea $Paco_2$ este urmată de difuziunea rapidă a CO_2 în LCR unde se hidratează în H_2CO_3, care se disociază, eliberînd H^+, ce stimulează chemoreceptorii centrali. Modificările rapide ale Pco_2 și HCO_3^- în LCR influențează prompt ventilația și anume creșterea Pco_2 în 3 sec și creșterea HCO_3^- în 8 sec. Rezultatele menționate au dus la concluzia că reactivitatea centrilor respiratori depinde în primul rînd de concentrația HCO_3^- și a CO_2 și de echilibrul lor la nivelul chemoreceptorilor centrali (44).

Bariera hemato-encefalică este mult mai permeabilă pentru CO_2 decît pentru acizii nevolatili și, de aceea, există diferențe în mecanismele de producere a modificărilor ventilatorii provocate de acidozele respiratorii (hipercapnie) și cele metabolice (acumulare de acizi nevolatili) de intensitate similară. Într-o acidoză respiratorie ventilația este stimulată rapid și intens, deoarece CO_2 difuzează cu ușurință în LCR și, generînd H^+, stimulează chemoreceptorii centrali prin diminuarea pH din vecinătatea lor, în timp ce într-o acidoză metabolică pătrunderea H^+ din sînge în LCR se face mai lent și, ca urmare, stimularea chemoreceptorilor centrali ar fi mai tardivă și mai puțin intensă. Cu toate acestea, acidozele metabolice produc o intensă stimulare ventilatorie, datorită însă excitării chemoreceptorilor periferici de către $[H^+]$ crescută în sîngele arterial. În aceste condiții hiperventilația va scădea $Paco_2$ și Pco_2 din LCR, consecutiv crescînd pH, modificare ce diminuă intensitatea tendinței de scădere a pH LCR, ca urmare a diminuării pH plasmatic. Aceste mecanisme explică constatarea că CO_2 este un excitant mai puternic al ventilației pulmonare, comparativ cu acizii nevolatili (8). Permeabilitatea scăzută a barierei hemato-encefalice pentru H^+ a fost considerată de unii autori ca un mecanism de apărare a creierului contra concentrațiilor crescute de H^+, consecutive unor alterări metabolice sau unui aport crescut de acizi nevolatili. Dar bariera hemato-encefalică nu este complet etanșă pentru H^+ și, de aceea, chiar și modificările mici ale pH sanguin se însoțesc constant de mo-

dificări corespunzătoare ale pH neuronal (43).

Răspunsul ventilator la hipoxie se realizează în special pe baza stimulării chemoreceptorilor sino-carotidieni — şi mai puţin a celor aortici — care răspund prompt la scăderea Pao_2 prin hiperpnee, cu creşterea frecvenţei respiratorii, a volumului curent şi a minut-volumului ventilator. Denervarea sino-carotidiană bilaterală sau ablaţia ambilor corpusculi carotidieni suprimă efectul stimulator ventilator al hipoxiei, deoarece chemoreceptorii centrali nu sînt sensibili la scăderea Pao_2. Cei mai mulţi chemoreceptori au un prag scăzut la O_2, fiind stimulaţi maximal numai cînd Pao_2 scade la 40 sau 50 mm Hg, iar sub 30 mm Hg ventilaţia diminuă datorită efectului inhibitor direct al hipoxiei asupra centrilor respiratori. Există dovezi că unele celule chemoreceptoare sînt active la Pao_2 normal şi pot fi inactivate prin inhalarea de aer cu un procent crescut de O_2, ceea ce dovedeşte că şi în timpul respiraţiei de aer din cameră există un stimul hipoxic care contribuie la reglarea ventilaţiei.

Traficul de impulsuri descărcate de chemoreceptorii sino-carotidieni şi aortici creşte ori de cîte ori Pao_2 scade sub 100 mm Hg şi cu toate acestea, la normali, modificările ventilatorii apar numai atunci cînd Pao_2 scade sub 60 mm Hg pentru că HbH, fiind un acid mai slab decît HbO_2, $[H^+]$ din sîngele arterial scade uşor cînd diminuă Pao_2, iar diminuarea $[H^+]$ inhibă respiraţia, acelaşi efect avîndu-l şi creşterea ventilaţiei. Efectele hipoxiei asupra ventilaţiei devin evidente numai după ce au fost contracarate efectele inhibitoare ale scăderii $[H^+]$ şi ale $Paco_2$ (25). La presiuni alveolare ale gazelor respiratorii apropiate de cele normale, modificările mici ale Pao_2 afectează mai puţin ventilaţia comparativ cu modificările corespunzătoare ale P_{ACO_2} (8).

Prin metoda testării răspunsului ventilator la hipoxia indusă, în condiţiile menţinerii constante a P_{ACO_2}, s-a evidenţiat existenţa unei relaţii constante între ventilaţie şi Pao_2, ventilaţia fiind funcţie aproape liniară de desaturarea Hb din sîngele arterial. Dar stimulul fiziologic al chemoreceptorilor sino-carotidieni este Pao_2 şi nu desaturarea Hb, după cum reiese din constatarea că, la om, modificarea conţinutului sanguin în O_2 la o Pao_2 constantă nu influenţează rata descărcărilor sino-carotidiene.

În cursul pneumopatiilor cronice severe importanţa hipoxiei în controlul ventilaţiei devine fundamentală. La asemenea pacienţi, deşi este prezentă o retenţie cronică de CO_2, şi deci $Paco_2$ este crescută, pH LCR este apropiat de cel normal şi, ca urmare, CO_2 nu exercită un efect stimulant ventilator. În plus, scăderea iniţială a pH sanguin este aproape abolită prin compensarea renală şi de aceea şi chemoreceptorii periferici sînt slab stimulaţi, principalul stimul al ventilaţiei rămînînd hipoxemia arterială. Dacă la un astfel de pacient se încearcă corectarea hipoxemiei prin respirare de aer cu conţinut crescut de O_2 se instalează o deprimare profundă a ventilaţiei (81).

Răspunsul ventilator la hipercapnie este consecinţa stimulării atît a chemoreceptorilor centrali, cît şi a celor periferici, primii avînd rolul principal, deşi acţionează ceva mai lent decît secunzii, care intră în acţiune mai rapid şi contribuie doar cu aproximativ 20% la realizarea efectului total. În condiţii fiziologice, hiperventilaţia prin exces de CO_2 se instalează ca urmare a creşterii metabolismului tisular şi continuă pînă ce $Paco_2$ a atins din nou valorile normale, demonstrînd importanţa acestui mecanism de *feed-back* chimic pentru menţinerea echilibrului dintre producerea şi excreţia CO_2 din organism (25). Inhalarea de aer îmbogăţit în CO_2 determină la

subiectul normal creşterea volumului curent, a frecvenţei respiraţiilor şi a minut-volumului ventilator (Fig. 52). În practica clinică se utilizează, ca indice al sensibilităţii sistemului de control al CO_2, determinarea creşterii minut-volumului ventilator la mărirea concentraţiei CO_2 în aerul inspirat, în condiţiile menţinerii unei P_{AO_2} ridicate (peste 200 mm Hg), pentru a exclude modificările ventilatorii datorate hipoxiei. În aceste condiţii respirarea de aer cu 5% CO_2 măreşte ventilaţia de 3—4 ori, hiperventilaţia crescînd progresiv cu creşterea procentului de CO_2 pînă la aproximativ 15% cînd minut-volumul ventilator atinge aproape 100 l/minut, la 30% CO_2 se instalează o deprimare a activităţii ventilatorii şi peste 40% se ajunge la comă (narcoza cu CO_2). La tensiuni alveolare ale gazelor apropiate de normal ventilaţia este stimulată de creşteri mici ale P_{ACO_2}, iar consecutiv scăderii P_{ACO_2}, de pildă prin hiperventilaţie, ca urmare a scăderii Pa_{CO_2} diminuă temporar minut-volumul ventilator şi adesea se ajunge chiar la oprirea respiraţiei pe o scurtă perioadă.

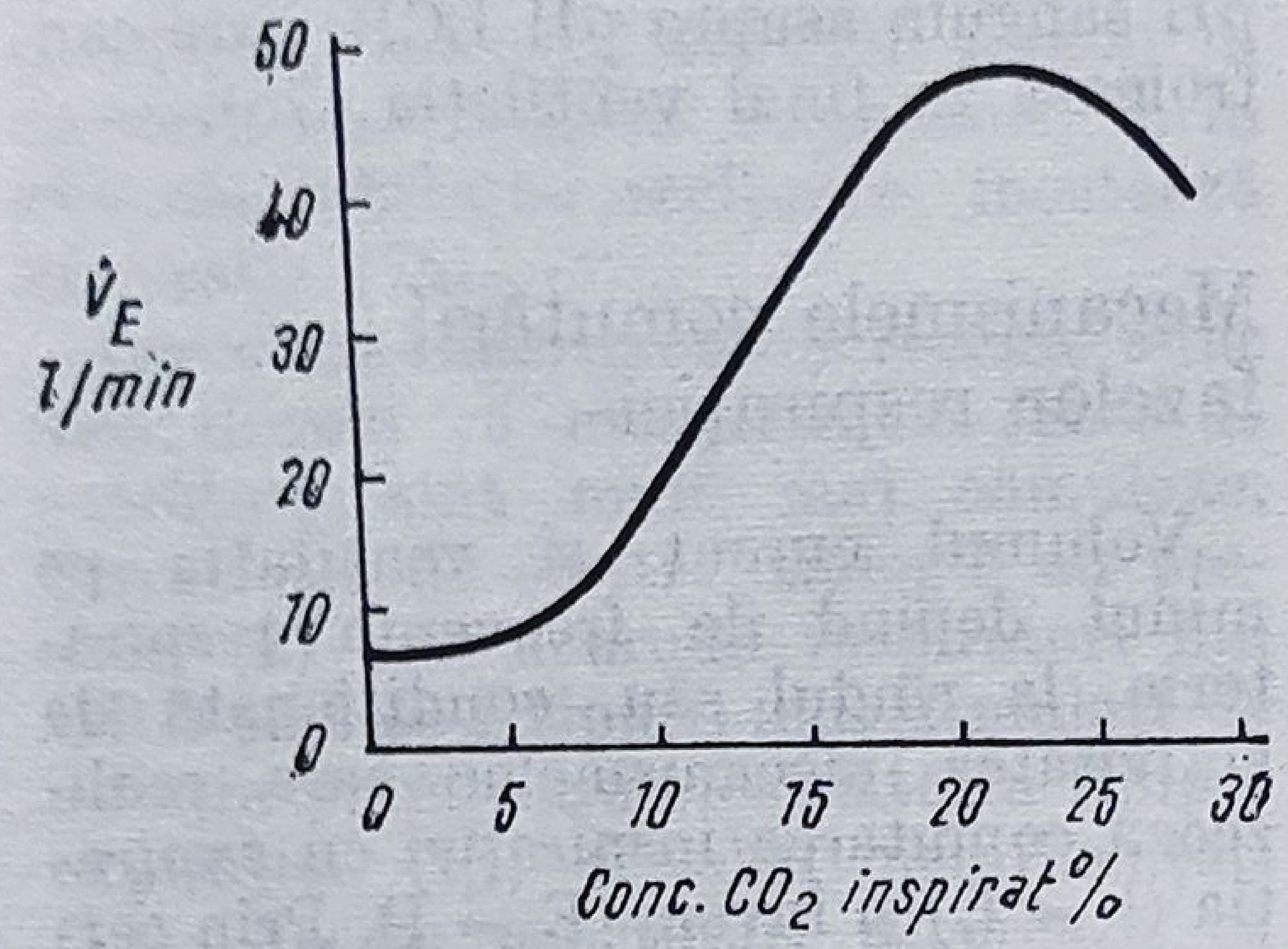


Fig. 52 — Răspunsul ventilator la variaţiile P_{CO_2} în aerul inspirat (reprodusă după Slonim B. N. şi Hamilton I. H., 1971)

Răspunsul ventilator la CO_2 este condiţionat de o serie de factori. Astfel, la pisică, ventilaţia/minut este mai puţin intensificată de CO_2 dacă animalul respiră sub presiune — cu toate că activitatea motoneuronilor frenici este obişnuit crescută — datorită faptului că volumul pulmonar crescut scade complianţa, împiedicînd astfel creşterea ventilaţiei sub influenţa descărcărilor frenice intensificate; de asemenea, la pacienţii cu travaliu respirator crescut prin obstrucţii severe ale căilor aerifere, deşi impulsurile nervoase descărcate nu sînt modificate, răspunsul ventilator la CO_2 este diminuat, nu numai ca urmare a creşterii rezistenţei căilor aerifere, dar şi din cauza scăderii sensibilităţii centrilor respiratori. Centrii nervoşi superiori exercită de asemenea influenţe asupra centrilor respiratori bulbari, la pacienţii cu leziuni cerebrale bilaterale răspunsurile ventilatorii la CO_2 fiind adesea mai intense ca la normali (8), ceea ce dovedeşte că obişnuit influenţele nervoase superioare sînt inhibitorii. În sfîrşit, răspunsul ventilator la CO_2 este diminuat de anumite droguri care deprimă activitatea centrilor respiratori (morfină, barbiturice etc.).

Răspunsul ventilator la modificările pH sanguin este asemănător cu cel provocat de variaţiile Pa_{CO_2}, deoarece, după cum s-a menţionat înainte, CO_2 fiind foarte difuzibil determină modificări prompte ale $[H^+]$ din LCR care influenţează direct chemoreceptorii centrali şi, în acelaşi timp, stimulează şi activitatea chemoreceptorilor sinocarotidieni. Cercetări efectuate pe pisici au arătat că scăderile pH sîngelui arterial de la 7,45 la 7,25, cu menţinerea în limite normale a P_{AO_2} şi a P_{ACO_2}, măresc de 2—3 ori traficul de impulsuri din nervul sinusului carotidian, efectul reflex ventilator fiind abolit de secţionarea acestui nerv.

Răspunsul ventilator prompt al acidozelor, mediat în special de chemore-

ceptorii centrali în acidozele respiratorii şi de chemoreceptorii periferici în acidozele metabolice, este obişnuit destul de intens. În cazul acidozelor metabolice s-a subliniat că, pe măsură ce scade $Paco_2$ creşte pH LCR, inhibînd parţial efectul stimulant al excitării receptorilor periferici. Dacă însă acidoza durează cîteva ore sau zile, concentraţia HCO_3^- din LCR scade progresiv şi pH tinde să revină la normal, în aceeaşi măsură normalizîndu-se şi activitatea chemoreceptorilor centrali şi instalîndu-se o hiperventilaţie care scade $Paco_2$. Într-o acidoză metabolică durabilă pH LCR este aproape normal, ceea ce permite presupunerea că şi activitatea chemoreceptorilor centrali este normală şi, de aceea, se admite că hiperventilaţia este consecinţa stimulării receptorilor periferici. La pacienţi în stare de acidoză cronică, în condiţii de hiperoxie, pentru a suprima temporar activitatea chemoreceptorilor periferici, atunci cînd concentraţia HCO_3^- din LCR scade la 20 mEq/l, ventilaţia se intensifică suficient (aproximativ 1,4 l/minut) pentru a scădea $Paco_2$ de la 42 la 34 Torri. În acest moment pH LCR este cu 0,006 u. mai acid decît în perioada de control, acelaşi nivel putînd fi determinat şi de creşterea Pco_2 din LCR cu 0,6 Torri. Aceste constatări au dus la concluzia că o deviere a pH LCR de 0,006 u. reprezintă un stimul adecvat al hiperventilaţiei şi hipocapniei (22).

Gray a încercat să exprime matematic interrelaţiile dintre ventilaţie, $Paco_2$ şi pH sanguin prin următoarea formulă:

$$\text{Rata ventilaţiei} = 0{,}22\ H + 0{,}262\ Pco_2 - 18{,}0$$

în care

H = concentraţia H^+ din sîngele arterial în 10^{-9} moli/l

Pco_2 = presiunea parţială a CO_2 în sîngele arterial (în mm Hg)

Rata ventilaţiei este exprimată ca funcţie sau un multiplu al valorilor normale la un subiect în repaus. Pe baza concepţiilor actuale asupra controlului ventilaţiei această ecuaţie probabil că exprimă efectul $Paco_2$ şi al pH sanguin asupra pH LCR, care controlează în final ventilaţia (75).

Mecanismele comutării fazelor respiraţiei

Volumul curent şi ventilaţia pe minut depind de frecvenţa respiratorie, la rîndul său, condiţionată de activitatea mecanismelor care realizează comutarea inspiraţiei cu expiraţia ($I \rightarrow E$) şi invers ($E \rightarrow I$). Prin cercetări de electrofiziologie s-a precizat că într-o perioadă de aproximativ 50 msec încetează să mai descarce neuronii expiratori tardivi şi încep să descarce neuronii inspiratori şi într-o perioadă de timp asemănătoare neuronii inspiratori îşi încetează descărcările şi începe activitatea neuronilor expiratori precoci. Succesiunea fazică a inspiraţiilor şi expiraţiilor a fost atribuită fie automatismului inerent al unor neuroni bulbari (celule *pacemaker)*, fie activităţii interconectate a neuronilor bulbari aranjaţi în reţea, dar pînă în prezent nici una din aceste ipoteze nu a fost suficient fundamentată.

Concepţia clasică admite că în reţeaua neuronilor inspiratori unii primesc o cantitate mai mare de aferenţe excitatorii şi, ca urmare, încep să descarce şi apoi sînt recrutaţi succesiv noi neuroni care descarcă şi ei impulsuri pentru musculatura inspiratorie. Concomitent, prin colateralele care leagă neuronii inspiratori de cei expiratori, se descarcă şi impulsuri inhibitorii pentru aceştia din urmă. Ca urmare a activităţii intense creşte pragul de descărcare al neuronilor inspiratori şi diminuă rata de descărcare a unor uni-

tăţi, ceea ce are ca rezultat scăderea autoexcitabilităţii inspiratorii şi a efectelor inhibitorii pe care ei le exercită asupra neuronilor expiratori. La un anumit moment neuronii expiratori cei mai facilitaţi încep să descarce şi apoi, ca urmare a recrutării unui număr în creştere de neuroni expiratori, prin efectele inhibiţiei reciproce, încetează inspiraţia (75).

Cercetări experimentale recente aduc însă dovezi că mecanismele fazei de comutare sînt mult mai complexe. Cercetările de electrofiziologie au precizat (2) că neuronii inspiratori din GRD sînt de 2 tipuri: unii stimulaţi de inflaţia pulmonară efectuată în timpul expiraţiei (Iβ) şi alţii neinfluenţaţi (Iα). Aceste constatări sugerează că neuronii de tip Iβ — care au descărcări inspiratorii şi în absenţa aferenţelor pulmonare — ar constitui o reţea neuronală inhibitoare a ansei reflexelor Hering-Breuer care ar inhiba neuronii Iα. Răspunsul identic la distensia pulmonară al descărcărilor neuronilor Iα şi al descărcărilor înregistrate în neuronul frenic arată că neuronii Iα, prin legături oligosinaptice (probabil monosinaptice), proiectează pe motoneuronii controlaterali ai frenicului. *Pattern*-ul descărcărilor neuronilor tip Iβ a fost atribuit atît aferenţelor excitatorii pulmonare, cît şi celor primite de la neuronii Iα, care le transmit un *pattern* inspirator şi în absenţa activităţii fazice a aferenţelor pulmonare. Această aferenţă centrală a primit denumirea de excitaţie inspiratorie centrală *(central inspiratory excitation* — CIE). Deoarece distensia pulmonară şi, deci, stimularea crescută a neuronilor Iβ determină terminarea mai precoce a inspiraţiei, se admite că neuronii Iβ ar avea activitate de interneuroni inhibitori care transmit impulsuri aferente pulmonare generatorului *pattern*-ului inspirator, realizînd astfel terminarea inspiraţiei. Terminarea aproape bruscă a fazei inspiraţiei, în timp ce descărcările neuronilor Iβ cresc lent, sugerează existenţa unui grup intermediar de „neuroni de încetare a inspiraţiei", cuprinzînd un sistem de comutare cu prag înalt de descărcare şi, de aceea, activat numai scurt timp înainte de terminarea fazei de inspiraţie (9) (21).

Modelul preconizat de Cohen şi Feldman (14) (Fig. 53) admite şi intervenţia unor neuroni din nucleul parabrahial medial (NPBM). Experienţele care au arătat că lezarea NPBM determină instalarea respiraţiilor apneustice îngreunînd terminarea inspiraţiei, că stimularea electrică a acestui nucleu poate produce comutarea I → E şi că stimularea electrică a unui NPBM, asociată cu lezarea nucleului controlateral, este urmată de creşterea voltajului necesar pentru comutarea I → E, permit prespunerea că neuronii NPBM trimit proiecţii excitatorii sistemului de încetare a inspiraţiei, avînd ca efect scurtarea acestei faze. Ponderea relativă a celor două sisteme principale (centrul pneumotaxic şi aferenţele pulmonare) asupra comutării I → E este condiţionată de starea de activitate a aferenţelor vagale. Cînd acestea sînt normale neuronii centrului pneumotaxic au o activitate fazică redusă şi rolul principal în comutarea I → E revine aferenţelor pulmonare, cu toate că şi în aceste condiţii unii neuroni ai acestui centru continuă să aibă o activitate tonică, graţie căreia este accelerată terminarea inspiraţiei; în schimb, cînd aferenţele pulmonare sînt înlăturate prin vagotomie, neuronii centrului pneumotaxic sînt puternic modulaţi respirator, activitatea lor fiind fundamentală pentru comutarea I → E. În condiţii fiziologice, descărcările neuronilor din centrul pneumotaxic probabil că devin fazice (modulate respirator) sub influenţe nervoase (poate „trezirea" reticulată) sau sub influenţe umorale, contribuind astfel la reglarea ritmului respirator.

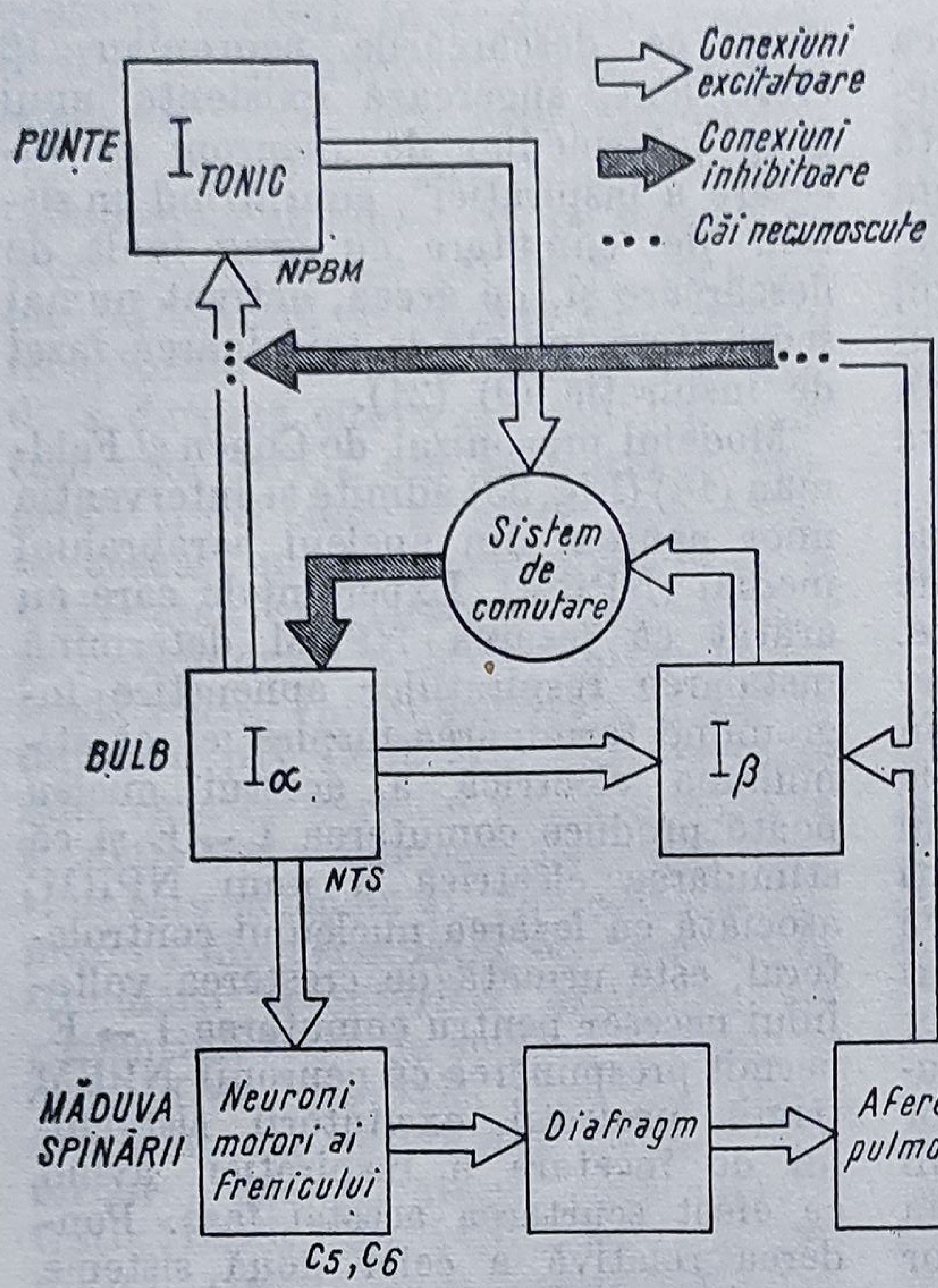


Fig. 53 — Schema interacțiunilor dintre neuronii care intervin în faza de comutare I → E. NPBM — nucleul parabrahial medial; ITONIC — neuronii cu modulare inspiratorie de descărcare tonică; Iα — neuroni inspiratori care răspund la inflația pulmonară identic cu activitatea frenicului; Iβ — neuroni inspiratori excitați de inflație; NTS — nucleul tractului solitar; C_5, C_6 — segmentele cervicale 5 și 6 (reprodusă după Cohn M. I. și Feldman J. L., 1977).

Mulți dintre neuronii Iβ nu încep să descarce sub influența distensiei la începutul fazei inspiratorii, ci descarcă succesiv, unii tardiv în faza inspiratorie, momentul debutului descărcărilor depinzînd de amplitudinea distensiei pulmonare. Aceste constatări permit presupunerea că populația de neuroni care comută inspirația ar fi de fapt o subpopulație de neuroni Iβ. S-a emis ipoteza că pe măsura progresiunii fazei inspiratorii sînt recrutați succesiv noi neuroni inspiratori de tip Iβ, ca urmare a intensificării aferențelor de la centrul pneumotaxic și CIE, iar eferențele neuronilor Iβ proiectează pe anumiți neuroni Iα, la nivelul cărora se sumează acțiunile lor inhibitorii. În fazele precoce ale inspirației inhibiția sumată este slabă, fiind contracarată de excitația crescută datorită circuitelor recurente excitatorii dintre neuronii Iα; în schimb, în fazele tardive ale inspirației, inhibiția sumată crește intens datorită recrutării progresive de neuroni Iβ și, ca urmare a hiperpolarizării relativ rapide a neuronilor Iα, aceștia încetează să mai descarce și inspirația se termină. Terminarea abruptă a inspirației poate fi atribuită fie existenței unui grup de neuroni specializați avînd un prag înalt de descărcare și care devin activi mai aproape de terminarea inspirației, fie distribuției eferențelor neuronilor Iβ care produc o creștere neliniară a acțiunii inhibitorii a inspirației (Fig. 54).

Mecanismele comutării E → I au fost studiate prin aplicarea de stimuli care grăbesc sau întîrzie debutul inspirației. S-a arătat că aplicarea unui stimul scurt în regiunea dorsală a NPBM în timpul fazei expiratorii grăbește începutul inspirației, în timp ce același stimul aplicat în regiunea ven-

trală a nucleului prelungeşte expiraţia şi, deci, întîrzie debutul inspiraţiei. Amplitudinea efectelor obţinute depinde de momentul cînd se aplică sti-

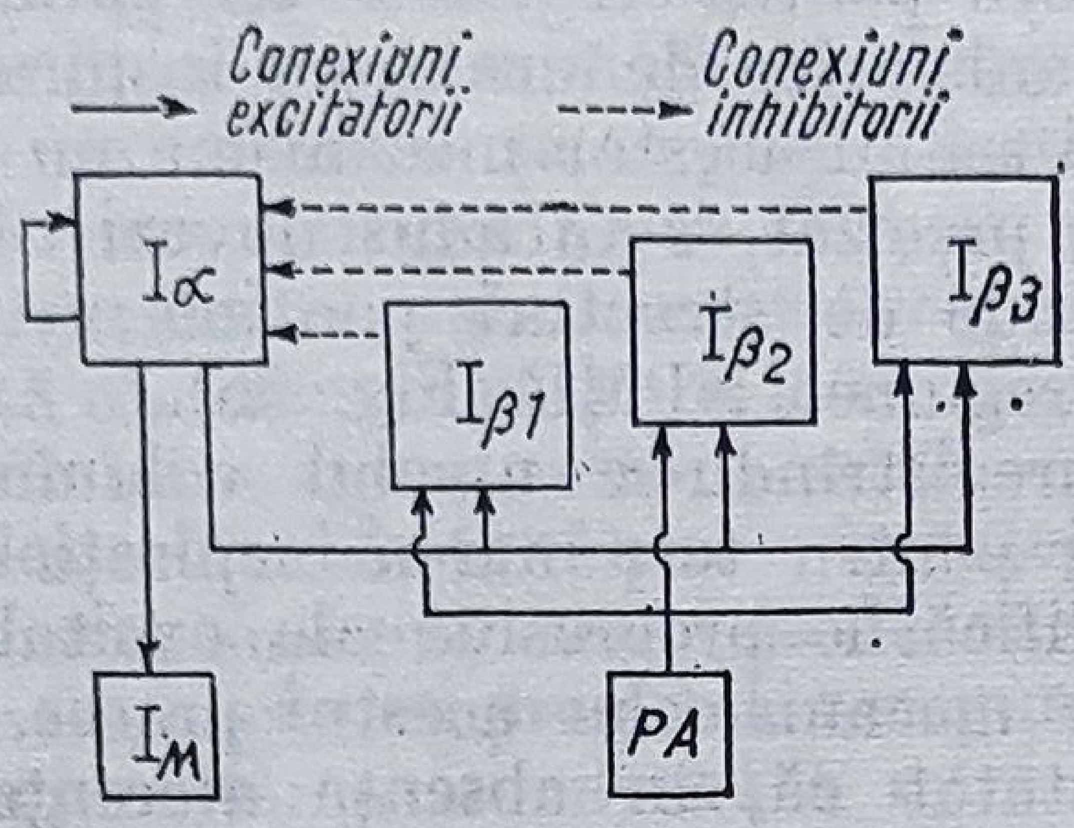


Fig. 54 — Schema conexiunilor excitatorii (linie întreagă) şi inhibitorii (linie întreruptă) dintre populaţiile neuronale care intervin în faza de comutare I → E. IM — motoneuroni inspiratori. Iα şi Iβ la fel ca în fig. 11; PA — aferenţe pulmonare; 1, 2, 3 grupe de neuroni care încep să descarce succesiv în faza de inspiraţie (reprodusă după Cohen M.I. şi Feldman J. L., 1977).

mulul şi anume stimularea în prima jumătate a fazei expiratorii produce scurtarea moderată a fazei dar nu şi comutarea ei imediată, iar aplicarea stimulului după mai mult de 2 secunde este urmată de scurtarea bruscă a fazei expiratorii şi comutarea E → I. Rezultate similare au fost obţinute şi cu alte tipuri de aferenţe (inflaţia pulmonară în timpul fazei expiratorii, stimularea nervului laringeu superior sau a nervului sino-carotidian (18) etc.), ceea ce dovedeşte că reprezintă proprietăţi ale oscilatorului central. Pe baza acestor rezultate s-a emis ipoteza că în timpul fazei expiratorii are loc slăbirea lentă, exponenţială, a proceselor inhibitoare inspiratorii sau a celor care facilitează expiraţia, pînă ce se atinge un anumit nivel-prag, cînd încep descărcările inspiratorii şi încetează procesul de inhibare a inspiraţiei. Diverse aferenţe, acţionînd în timpul expiraţiei, pot inhiba sau facilita procesul, grăbind sau întîrziind debutul inspiraţiei, prelungirea fazei expiratorii fiind, la fel ca şi a celei inspiratorii, mai mare atunci cînd stimulii au fost aplicaţi în fazele mai tardive ale fazei expiratorii (14).

Un alt model al fazei de comutare respiratorie a fost preconizat de von Euler (19), bazat pe organizarea funcţională a mecanismelor care participă la terminarea activităţii inspiratorii generată central. Pornind de la aserţiunea că o fază inspiratorie urmată de una expiratorie constituie o unitate relativ independentă, autorul subliniază, că, în timp ce factorii care controlează intensitatea şi durata fazei inspiratorii exercită anumite influenţe asupra factorilor care determină durata fazei expiratorii, factorii care determină intensitatea şi durata fazei expiratorii nu au o influenţă semnificativă asupra inspiraţiei următoare şi de aceea, consideră că rolul fundamental în generarea şi controlul periodicităţii respiraţiilor bazale este deţinut de terminarea inspiraţiilor.

Studiile efectuate asupra reflexului Hering-Breuer de inhibiţie a inspiraţiei prin inflaţie pulmonară au arătat că reflexul are un caracter de tot sau nimic şi se declanşează numai atunci cînd distensia pulmonară a atins un anumit nivel-prag. Deci, activitatea inspiratorie se desfăşoară cu aceeaşi rată şi în aceeaşi perioadă de timp, indiferent dacă receptorii pulmonari de distensie sînt intacţi sau înlăturaţi. Volumul-prag pentru terminarea reflexă a inspiraţiei depinde de timp, în fazele precoce ale inspiraţiei fiind mai mare, iar în fazele tardive mult mai mic. Studiul mecanismelor nervoase corelate cu scăderea în timp a volumului-prag a demonstrat că responsivitatea acelor neuroni din NTS care primesc impulsuri de la receptorii pulmonari de distensie este puternic modulată de o activitate inspiratorie generată central *(centrally generated inspiratory activity* — CIA), sumarea

acestor două activități avînd loc în neuronii inspiratori de tip Iβ din partea ventro-laterală a NTS.

Cercetări recente sugerează că aferența CIA a acestor neuroni vagali din NTS este mediată printr-un *feedback* recurent dintr-un alt grup de neuroni inspiratori din NTS, de tip Iα, care nu primesc aferențe vagale și își trimit axonii în măduvă, proiectînd pe motoneuronii de origine ai frenicului. Pe aceiași motoneuroni inspiratori medulari mai proiectează și o altă populație de neuroni inspiratori situați în nucleul retroambiguu (NRA), neuroni care nu trimit proiecții neuronilor din NTS, dar primesc aferențe de la aceștia (50) (51), ceea ce demonstrează că neuronii din NRA nu sînt generatori ai CIA, ci sînt controlați de grupul de neuroni din NTS. Concluzia este că cele două grupe de neuroni din NTS au o importanță majoră în producerea *pattern*-ului respirator; grupul de neuroni inspiratori nonvagali de tip Iα ar fi generatori ai CIA, iar grupul de neuroni vagali de tip Iβ probabil că incodează un semnal de importanță majoră pentru reglarea temporală a mecanismelor de încetare a inspirației. Deși sediul acestor mecanisme nu este încă precizat, s-au adus dovezi că ar depinde de structuri pontine rostrale din regiunea NPMB (Fig. 55).

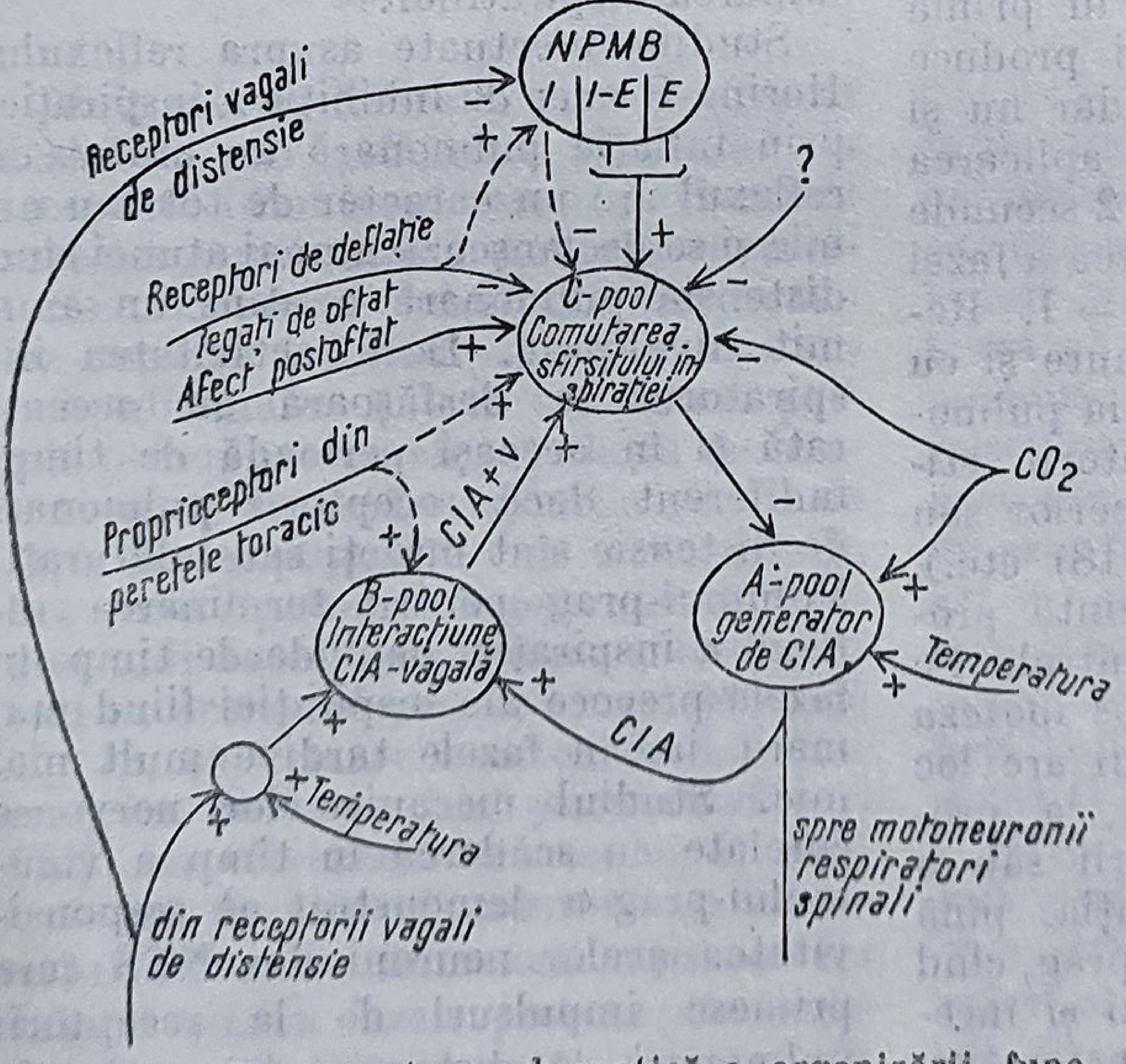


Fig. 55 — Reprezentare schematică a organizării funcționale a mecanismului fundamental de comutare inspiratorie; + semnifică conexiuni excitatorii — conexiuni inhibitorii; liniile întrerupte denotă posibilități alternative ale conexiunii (reprodusă după Euler C. von 1977).

Înregistrîndu-se nivelul volumului-prag pentru terminarea inspirației și modificările progresive ale excitabilității mecanismelor acestui proces, s-a constatat că, în absența aferențelor vagale, durata de timp a creșterii progresive a excitabilității mecanismelor de încetare a inspirației — deci scăderea pragului — evoluează similar cu activitatea integrată a frenicului, această congruență în timp menținîndu-se la diverse nivele ale P_{CO_2} și ale temperaturii, deși concomitent se produc mari modificări ale eferenței frenice, însoțite de modificări corespunzătoare ale excitabilității. Aceste rezultate sugerează o origine comună pentru aferența CIA la mecanismele de terminare a inspirației și a activității inspiratorii care reglează motoneuronii frenici. Diferențele mici, observate uneori, între eferența frenică și excitabilitatea mecanismului de terminare a inspirației, sînt datorate fie diverselor influențe care se exercită asupra motoneuronilor frenici, fie modificărilor aferenței mecanismului de terminare a inspirației din alte surse decît CIA și aferența vagală (19).

Stimularea electrică gradată a regiunii NPMB, pentru determinrea pragului mecanismului de terminare

a inspirației, a demonstrat că pragul crește cu creșterea Pco_2, modificare ce explică augmentarea volumului curent ca răspuns la creșterea Pco_2. Dar creșterea pragului contracarează scurtarea amplitudinii și duratei fazei inspiratorii, care ar trebui să se producă consecutiv creșterii gradate a CIA și, de aceea, creșterea ratei respiratorii, observată obișnuit ca răspuns la creșterea controlului chimic, este abolită sau mult diminuată în lipsa aferențelor de la receptorii pulmonari de distensie. Adeseori, creșterea pragului corespunde cu augmentarea simultană a ratei de creștere a CIA. Menținerea amplitudinii și duratei inspirației în limite constante depinde, deci,de gradul de egalizare a celor două efecte concomitente ale CO_2; în cazul unei congruențe durata și amplitudinea inspirației se modifică greu prin variații ale Pco_2 în lipsa aferențelor vagale, dar, la un grad mai scăzut de congruență, CO_2 poate scurta durata fazei inspiratorii și mări rata respirației chiar și în lipsa *feedback*-ului receptorilor de distensie. Creșterea temperaturii nu determină modificări importante ale pragului de terminare a inspirației, în timp ce CIA îl mărește semnificativ și, de aceea,pragul este atins mai precoce la temperaturi ridicate (19).

Leziunile provocate în regiunea NPMB care produc apneusis determină deplasarea la un nivel superior a curbei volumului-prag Hering-Breuer, fără a modifica însă aspectul hiperbolic caracteristic al curbei. Creșterea postlezională a volumului-prag pentru terminarea inspirației dovedește că în mod normal aceste structuri din regiunea NPMB exercită o influență stimulatoare asupra scăderii pragului, iar lipsa de modificări ale curbei volumului-prag în funcție de timp este o dovadă puternică împotriva opiniei că desfășurarea în timp ar fi determinată de o activitate fazică generată în complexul NPMB.

Mecanismul de terminare a inspirației primește influențe stimulatoare din cel puțin 3 surse: CIA, receptorii pulmonari de distensie și structurile din NPMB care inhibă inspirația, dar primește și influențe inhibitoare corelate cu nivelul Pco_2, efecte care nu sînt influențate de leziunile ce produc apneusis și care, de altfel, nu modifică nici rata inițială de creștere a CIA sau dependența acesteia de CO_2.

Apneusisul se instalează deci atunci cînd pragul este atît de crescut încît CIA ajunge la valoarea sa maximă înainte de a fi atins pragul de terminare a inspirației și, de aceea, la acest nivel inspirația nu este modificată. Concluzia este că cel puțin la pisică, la care s-au efectuat cercetările menționate, structurile din regiunea NPMB nu constituie o parte esențială a generatorului central de bază al *pattern*-ului ritmicității respiratorii, dar probabil că exercită o influență importantă, modulată printr-o aferență excitatorie care scade pragul în timpul inspirației (19).

Controlul duratei expirației diferă de cel al inspirației deoarece, în timp ce inflația pulmonară, efectuată în timpul fazei inspiratorii, produce un reflex inhibitor inspirator cu caracter de tot sau nimic, inflația pulmonară practicată în timpul expirației are ca efect prelungirea gradată a duratei acestei faze, volumele cele mai mari dînd și cea mai mare prelungire expiratorie. Această constatare a fost interpretată ca o dovadă că controlul reflex al duratei expirației de către receptorii pulmonari de distensie deține o pondere importantă în cadrul sistemului de reglare a respirației, controlînd rata diminuării volumului în timpul fazei expiratorii, prin reglarea activității musculaturii inspiratorii, care persistă — mult redusă — și în faza de expirație, precum și prin reglarea rezistenței căilor aerifere. Asemenea reflexe care afectează durata ex-

pirației vor influența corespunzător ventilația, iar terminarea reflexă a inspirației va afecta volumul curent și durata expirației, astfel încît ventilația va fi doar ușor influențată.

Efectele gradate ale inflației pulmonare asupra duratei expirației sînt prezente numai pînă la un punct situat la 70—80% din durata acestei faze, după care există o stare de neresponsivitate. Expirațiile foarte rapide, deflațiile sub capacitatea reziduală funcțională (CRF) sau inflațiile care depășesc CRF efectuate în timpul părții reactive a fazei expiratorii pot produce o scurtare bruscă a duratei expirației, demonstrînd că aferențele care ajung la trunchiul cerebral în această perioadă a expirației pot influența reflex durata expirației.

După ce s-a terminat inspirația, continuă să acționeze inhibiția inspiratorie și în timpul fazei expiratorii, dar această inhibiție scade progresiv, pînă într-atît încît nu mai poate împiedica apariția unei noi inspirații. În timpul perioadei senzitive reflexe a fazei expiratorii, mecanismul de terminare este supus unor diverse influențe modulatoare, în special reflexelor pulmonare declanșate de distensia receptorilor pulmonari, care întîrzie debutul unei noi inspirații.

Concluzia este că mecanismele care controlează durata inspirației exercită unele influențe asupra factorilor care controlează durata expirației, astfel încît să se mențină durata celor două faze ale respirației atunci cînd durata inspirației este alterată reflex prin inflația pulmonară efectuată în faza inspiratorie. Natura legăturilor dintre factorii care controlează durata inspirației și a expirației nu este cunoscută încă, dar prin leziunile care produc apneusis se pare că o importanță mai mare are modul cum este activat mecanismul de terminare a inspirației decît durata acestei faze (19). Controlul duratei expirației este realizat de trei factori principali și anume: momentul terminării inspirației, cantitatea și momentul acțiunii aferențelor vagale care diminuă sau activează activitatea inhibitorie și rata de declin a acestei inhibiții, la care se adaugă probabil și aferențe de la complexul NPMB (14).

În sfîrșit, recent, s-a mai propus o nouă ipoteză asupra generării ritmului respirator, bazată pe inhibiția presinaptică a aferențelor la neuronii inspiratori (30). Teoriile curente afirmă că neuronii inspiratori și expiratori sînt reciproc inhibitori, dar rezultatele cercetărilor recente de electrofiziologie au demonstrat că relațiile dintre aceste grupe neuronale sînt asimetrice și mult mai complexe.

Dovada certă a existenței unei inhibiții centrale reciproce este faptul că hiperpolarizarea membranei neuronului respirator în timpul perioadei silențioase este datorată inhibiției active și nu abolirii aferenței excitatorii. Metoda curentă pentru demonstrarea unei inhibiții active constă în trecerea unui curent printr-un electrod intracelular, pentru a negativa potențialul de membrană mai mult decît potențialul de echilibru necesar generării potențialelor postsinaptice inhibitoare (IPSPs), în aceste condiții IPSPs apărînd ca o depolarizare. S-a dovedit experimental existența de potențiale postsinaptice inhibitoare în neuronii expiratori în timpul inspirației, dar pînă în prezent nu s-au adus dovezi convingătoare că o inhibiție directă ar acționa și la nivelul neuronilor inspiratori. De asemenea, nu s-a putut evidenția existența unor colaterale axonice de la neuronii expiratori bulbospinali din nucleul retroambiguu, care ar putea media inhibiția neuronilor inspiratori, în schimb, s-a dovedit că neuronii inspiratori precoci ai aceluiași nucleu posedă colaterale axonice care se distribuie în special de partea opusă a bulbului și pot determina inhi-

biţia neuronilor expiratori (51). Dovezile existente atestă că inactivitatea neuronilor inspiratori în timpul expiraţiei poate fi consecinţa inhibiţiei indirecte datorată abolirii aferenţei excitatorii. De altfel, în timpul hipercapniei prin apnee, cei mai mulţi neuroni inspiratori încetează să mai descarce şi mulţi neuroni expiratori prezintă descărcări lente tonice, deoarece CO_2 furnizează o aferenţă majoră oscilatorului respirator, mărind şi întreţinînd activitatea neuronilor inspiratori, iar aceasta, prin inhibiţie periodică directă, menţine activitatea neuronilor expiratori.

Creşterea Pco_2 măreşte frecvenţa descărcărilor neuronilor inspiratori, prin creşterea amplitudinii depolarizării membranelor neuronale. Dar, în mod paradoxal, membrana neuronilor inspiratori este mai depolarizată în timpul inspiraţiei şi mai hiperpolarizată în timpul expiraţiei, iar neuronii expiratori şi motoneuronii spinali şi ai frenicului sînt mai hiperpolarizaţi prin creşterea CO_2. Deci, sub influenţa creşterii CO_2 creşterea frecvenţei descărcărilor din neuronii inspiratori nu este consecinţa unei acţiuni directe, ci mai degrabă a momentului cînd influenţează neuronii inspiratori. Durata inspiraţiei şi a expiraţiei poate fi diminuată sau crescută prin creşterea activităţii receptorilor de distensie numai dacă aferenţa creşte la mijlocul sau în faza tardivă a perioadei inspiratorii şi precoce sau la mijlocul perioadei expiratorii, ceea ce sugerează că influenţele excitatoare asupra respiraţiei sînt barate (*gated*), anumite mecanisme nervoase permiţînd ca aceste aferenţe să fie active numai într-o anumită perioadă a ciclului respirator (55).

Presupunîndu-se că CO_2 ar acţiona asupra unui receptor central, mărindu-i activitatea proporţional cu Pco_2, s-a căutat identificarea în bulb a unor neuroni ale căror descărcări să fie condiţionate de nivelul CO_2. În vecinătatea zonei chemoreceptoare bulbare s-au găsit cîţiva asemenea neuroni care sînt activaţi de CO_2 şi furnizează o aferenţă suplimentară neuronilor inspiratori, ce poate acţiona însă numai în timpul inspiraţiei, în restul timpului fiind blocată, probabil, de depolarizarea presinaptică a terminaţiilor receptoare pentru CO_2 de pe neuronii inspiratori, ceea ce ar explica şi absenţa IPSPs din aceşti neuroni în timpul fazei lor silenţioase. Această ipoteză se bazează pe dovezi în mare parte indirecte, pe lipsa inhibiţiei directe postsinaptice, precum şi pe studiul modificărilor potenţialului de membrană al neuronilor inspiratori. În faza tardivă a expiraţiei mulţi neuroni inspiratori bulbari prezintă o depolarizare lentă înainte de a se fi înregistrat vreun potenţial de acţiune al altor neuroni, cu excepţia grupului fazei de întrerupere, care descarcă în expiraţia tardivă şi în inspiraţia precoce. Concomitent, mulţi neuroni expiratori arată o depolarizare şi o repolarizare abruptă, care coincide cu sfîrşitul şi, respectiv, cu începutul inspiraţiei. Depolarizarea în creştere lentă a neuronilor inspiratori în timpul expiraţiei tardive este datorată, probabil, diminuării gradate a inhibiţiei presinaptice, produsă ca urmare a scăderii activităţii neuronului expirator.

Modificarea pragului procesului inspirator, sub influenţa mecanismului de *feedback* negativ declanşat de receptorii de distensie, este mediată de interneuronii inhibitori care sînt activi în timpul inspiraţiei (54). Prin stimularea vagului numai în timpul inspiraţiei au fost evocate potenţiale postsinaptice inhibitorii în neuronii expiratori, ceea ce sugerează că interneuronii inhibitori pot inhiba şi direct neuronii expiratori şi că efectele vagului asupra neuronilor expiratori sînt, de asemenea, blocate de activitatea

interneuronilor inspiratori inhibitori (30).

S-au adus dovezi că aferenţa vagală excitatorie atît la neuronii inspiratori, cît şi la cei expiratori, este modulată presinaptic, în timp ce potenţialele postsinaptice excitatorii evocate prin stimulare vagală sînt crescute ca amplitudine în timpul fazelor active ale ambelor tipuri de neuroni. Dependenţa amplitudinii de faza respiratorie poate fi consecinţa fie a blocării presinaptice a aferenţelor vagale prin depolarizare aferentă primară, fie a opririi aferenţei vagale de către un interneuron care permite trecerea impulsurilor vagale numai cînd este activ (30).

După cum reiese din prezentarea succintă a principalelor ipoteze asupra mecanismelor comutării fazelor respiratorii, problema este încă insuficient lămurită.

Alte reflexe care afectează respiraţia

Alte reflexe care afectează respiraţia — spre deosebire de reflexele proprioceptive şi chemoceptive menţionate anterior, care acţionează în condiţii fiziologice şi contribuie la realizarea activităţii ritmice a respiraţiilor — sînt declanşate doar în condiţii neobişnuite sau patologice şi produc modificări temporare ale respiraţiei. Practic, se poate spune că stimularea oricărui nerv senzitiv poate determina modificări reflexe temporare ale frecvenţei şi amplitudinii respiraţiilor, dar o importanţă deosebită au în special anumite regiuni sau ţesuturi mai bogate în receptori (mecano-algo-chemo- sau termoreceptori). Modificările ventilatorii produse reflex prin stimularea acestor variaţi receptori nu au uneori nici o semnificaţie patologică, alteori însă fac parte din simptomatologia anumitor afecţiuni, putînd contribui la agravarea evoluţiei acestora prin tulburările echilibrului acido-bazic pe care le provoacă.

Unele reflexe respiratorii sînt declanşate de stimularea mecanică sau chimică a diverşilor receptori prezenţi la nivelul căilor respiratorii şi în pereţii alveolari (34) şi au rolul de a apăra aparatul respirator împotriva pătrunderii unor agenţi nocivi, sau, dacă totuşi au pătruns, de a-i elimina din arborele traheo-bronşic. Din acest grup de reflexe respiratorii de apărare menţionăm:

Apneea reflexă constă în inhibiţia respiraţiei, ca mijloc de apărare împotriva pătrunderii în plămîn a unor substanţe gazoase iritante. Reflexul este declanşat de la nivelul zonei sensibile a mucoasei nazale inervată de trigemen şi de terminaţiile nervului olfactiv şi se manifestă prin relaxarea maximă a diafragmului, poziţie toracică de expiraţie, gura închisă, nările, glota şi bronhiile constricţionate, bradicardie etc. Acest reflex se produce şi la începutul narcozelor prin inhalaţie, dacă nu s-au administrat înainte curarizante şi atropină.

În condiţiile pătrunderii unor substanţe puternic iritante în arborele traheo-bronşic (gaze toxice, amoniac, clor, bioxid de sulf etc.) apare un spasm glotic şi iritaţia căilor respiratorii inferioare care poate provoca spasm bronşic. Aceste efecte nu sînt consecinţa stimulării unor receptori specifici, ci a lezării terminaţiilor nervoase şi, de aceea, nu dispar după ce nu mai acţionează agentul cauzal, ci persistă uneori multă vreme (58).

O scurtă apnee reflexă se produce şi în timpul faringian al deglutiţiei, cînd lichidele sau bolul alimentar, ajunse în faringe, determină închiderea reflexă a glotei şi oprirea respiraţiei în poziţie inspiratorie (apneusis). Graţie acestui reflex fiziologic este prevenită pătrunderea în căile respiratorii a substanţelor ingerate, iar cînd se pierde acest reflex (stări comatoase, anestezii gene-

rale, uneori, chiar și în somnul profund) lichidele sau particulele alimentare ingerate pot pătrunde în căile respiratorii, cu grave consecințe.

— **Strănutul** este un alt reflex de apărare, declanșat prin excitarea receptorilor trigeminali și, probabil, și olfactivi din căile respiratorii nazale. Impulsurile aferente pornite de la mucoasa nazală ajung la bulb, mai ales pe calea trigemenului și aici sînt integrate declanșînd secvența de procese care produce strănutul și care, în multe privințe, este asemănătoare cu aceea a reflexului de tuse. Diferența constă în faptul că, în strănut, aerul este blocat în special la nivelul vălului palatin și al uvulei și apoi este expulzat sub presiune din plămîni; uvula fiind brusc deprimată, aerul trebuie să străbată rapid fosele nazale (parțial și gura), antrenînd și corpul străin care a declanșat reflexul.

— **Tusea** este un reflex necondiționat de importanță fiziologică deosebită, deoarece, declanșat de o iritație mecanică sau chimică a receptorilor din căile respiratorii, are ca rezultat, de cele mai multe ori, eliminarea agentului declanșator și menținerea liberă a căilor spre alveolele pulmonare.

Tusea constă dintr-o secvență de procese care modifică temporar ritmul respirator normal. Declanșarea reflexului începe printr-o inspirație profundă, care, pe de o parte, mărește forța de expulzie a coloanei de aer prin excitarea receptorilor iritanți din căile respiratorii și, pe de altă parte, augmentează forța musculaturii respiratorii, care poate determina un flux de aer mai rapid decît dacă activitatea ar porni de la un volum pulmonar mai mic. După inspirația profundă, glota se închide prin apropierea coardelor vocale și apoi se produce contracția bruscă și puternică a mușchilor abdominali și a altor mușchi expiratori (intercostalii interni etc.), cu glota închisă, ceea ce are ca rezultat creșterea presiunii intratoracice cu peste 100 mm Hg (de la 2 mm Hg în timpul respirației normale). Apoi, coardele vocale și epiglota se deschid brusc și, din cauza gradientului presional considerabil dintre alveole și căile respiratorii superioare, aerul este expulzat exploziv, cu o viteză liniară care poate atinge pînă la 280 m/sec. Viteza curentului de aer este crescută și din cauză că sub influența presiunii intratoracice pozitive sînt comprimate atît bronhiile cît și traheea, lungimea segmentului comprimat fiind invers proporțională cu variațiile volumului pulmonar. Coloana de aer care se deplasează extrem de rapid antrenează obișnuit din bronhii sau trahee corpul străin care a declanșat reflexul de tuse. Tusea este intensificată de inspirația profundă, care stimulează receptorii iritanți ai plămînului, ceea ce are ca urmare prelungirea paroxismului de tuse.

Receptorii reflexului de tuse, prezenți în laringe, trahee și bronhiile mari, sînt reprezentați de terminațiile nervoase care pătrund printre celulele epiteliale pînă la suprafața ciliată și sînt excitate de stimuli mecanici (corpi străini, secreții, mucus, puroi, sînge, praf, presiune, atingere etc.) sau de stimuli chimici (gaze sau diverși corpi iritanți). Stimulii mecanici excită în special laringele, bifurcația traheei și pintenii de bifurcație a bronhiilor mari, dar nu declanșează tuse cînd acționează asupra mucoasei bronhiilor de ordinul II; dimpotrivă, stimulii chimici declanșează tusea excitînd în special receptorii din bronhiile distale și, mai puțin, receptorii din căile respiratorii superioare. Deoarece unele medicamente calmante ale tusei sînt eficiente numai atunci cînd tusea este consecința stimulilor mecanici, dar nu și a celor chimici, unii autori consideră că receptorii pentru cele două tipuri de stimuli sînt diferiți. În sprijinul acestei concepții vin și constatările că stimulii mecanici acționează prin de-

formarea mecanică a epiteliului bronşic şi declanşează potenţiale de acţiune care încetează rapid, chiar dacă stimulul continuă să acţioneze, în timp ce stimulii chimici excită direct receptorii bronşici şi produc descărcări prelungite de impulsuri. Tusea poate fi declanşată nu numai prin stimularea receptorilor traheo-bronşici, dar şi a altor receptori din teritorii inervate de glosofaringian şi, în special, de pneumogastric (rinofaringe, laringe, pleure, mediastin, esofag, stomac, apendice, ficat, splină, anexe, peritoneu etc.).

Căile aferente ale reflexului de tuse sînt reprezentate de nervii glosofaringieni, cînd agentul declanşator acţionează în teritoriul de distribuţie al acestor nervi şi mai ales de nervii pneumogastrici. De altfel, s-a demonstrat experimental că refrigeraţia pneumogastricilor (5—15°) aboleşte tusea provocată prin stimularea receptorilor traheo-bronşici, iar excitarea capătului central al unui pneumogastric secţionat declanşează tusea. La unele animale (cîine, pisică), cîteva fibre aferente ale reflexului iau calea trunchiului simpatic, dar la om căile reflexului de tuse par a fi exclusiv vagale.

Integrarea diferitelor aferenţe care provoacă tusea se face în bulb, deoarece stimularea electrică a unor zone bulbare determină o mişcare respiratorie spasmodică, dar sediul formaţiunilor nervoase unde are loc integrarea nu a fost localizat cu precizie.

Unii autori consideră că tusea ar reprezenta un alt aspect al interacţiunii reflexului Hering-Breuer cu inervaţia reciprocă a neuronilor inspiratori. Deoarece odată ce s-a efectuat o inspiraţie profundă nu se mai poate opri voluntar declanşarea unei contracţii violente a musculaturii expiratorii, se admite că inhibiţia reflexă completă a neuronilor inspiratori, care se instalează după o inspiraţie profundă, eliberează neuronii expiratori de acţiunea inhibitorie exercitată obişnuit asupra lor de către neuronii inspiratori şi, ca urmare, se produce expiraţia forţată (58).

Căile eferente ale reflexului de tuse sînt reprezentate de fibre care, provenite din structuri separate din GRD şi GRV, coboară în cordoanele ventrale ale măduvei, independent de fibrele care controlează activitatea ritmică a diafragmului. Impulsurile sînt integrate la nivelul motoneuronilor spinali în actul motor respirator ritmic, producînd reflexul de tuse prin stimuli transmişi pe toţi nervii motori ce deservesc musculatura respiratorie care acţionează în procesele menţionate anterior.

Tusea este un reflex fiziologic de apărare, care are ca rezultat evacuarea diverşilor corpi străini sau a vaporilor toxici din arborele bronşic. Anestezia generală şi stările comatoase de diverse etiologii suprimă reflexul de tuse, fapt cu importante implicaţii patologice, în special la bolnavii cu hipersecreţie bronşică, sau la cei la care tusea, declanşată de vomă, a fost urmată de aspiraţia conţinutului gastric, deoarece este favorizată apariţia unor grave complicaţii septice pulmonare. Aceleaşi pericole îi ameninţă şi pe bătrîni, la care reflexul de tuse este diminuat, precum şi pe pacienţii cu paralizii ale musculaturii inspiratorii sau expiratorii, la care eficienţa tusei este diminuată.

Tusea, deşi reflex de apărare, poate fi cauza unor complicaţii respiratorii sau circulatorii. Pneumotoraxul şi pneumomediastinul sînt numai rare ori provocate de tuse, deoarece, concomitent cu creşterea presiunii intratoracice, creşte şi presiunea intrapleurală şi, deci, nu se modifică substanţial presiunea transmurală; în schimb, creşterea presiunii intratoracice poate împiedica întoarcerea sîngelui spre cord prin comprimarea venelor cave, determinînd creşterea bruscă a presiunii venoase centrale, care poate provoca

o serie de tulburări hemodinamice şi chiar sincopă tusigenă, caracterizată prin pierderea cunoştinţei la un acces de tuse cu revenire de îndată ce se regularizează respiraţiile. Această sincopă se produce la pacienţii cu emfizem sau alte pneumopatii obstructive, mai ales la aceia care prezintă concomitent şi o tulburare a controlului vasomotor şi este consecinţa unei ischemii cerebrale temporare, determinată atît de scăderea bruscă a debitului cardiac, cît şi de vasoconstricţia reflexă. S-au descris însă şi cazuri în care sincopa tusigenă a fost consecinţa hernierii amigdalelor cerebeloase prin *foramen magnum* în timpul tusei. Cercetările efectuate la asemenea bolnavi au arătat că în timpul tusei se producea scăderea presiunii LCR, bradicardie şi cefalee, tulburări care dispăreau la cîteva minute după încetarea tusei şi au fost complet abolite după craniotomie suboccipitală şi laminectomie cervicală superioară. Lărgirea spaţiului vascular în timpul tusei a provocat în asemenea cazuri împingerea amigdalei în canalul vertebral, cu compresiune consecutivă a bulbului, care, la rîndul său, a fost cauza hipotensiunii şi a ischemiei cerebrale manifestată clinic prin sincopă.

Reflexele declanşate de stimularea receptorilor J (receptori pulmonari juxtacapilari — *juxtapulmonary-capillary receptors* — de fapt situaţi în peretele capilarelor pulmonare) sînt determinate obişnuit de congestia pulmonară care se produce în timpul efortului fizic, de creşterea volumului lichidelor interstiţiale pulmonare (edemul pulmonar) sau de creşterea presiunii din capilarele pulmonare, adică de condiţii care produc colabare pulmonară (de aceea aceşti receptori mai sînt denumiţi şi de deflaţie — *deflation receptors*). Excitarea receptorilor J la animale provoacă tahipnee, bronhoconstricţie, bradicardie, hipotensiune şi inhibiţia unor reflexe monosinaptice flexoare şi extensoare ale membrelor anterioare, efecte abolite de vagotomie.

Efectele reflexe ale stimulării receptorilor J pot fi reproduse şi prin injectarea unor substanţe chimice în circulaţia pulmonară (fenildiguanid, veratrină, serotonină, histamină etc.), constituind chemoreflexul pulmonar. După injectarea de fenildiguanid se produce blocarea bruscă a impulsurilor în receptorii J, cu bradicardie şi apnee la capacitatea reziduală funcţională (CRF) la pisică şi creşterea CRF la iepure, după care urmează, la ambele specii, stimularea marcată a inspiraţiilor; în schimb, injectarea de histamină provoacă, de la început, tahicardie şi tahipnee. Cercetările electrofiziologice au precizat că după fenildiguanid descărcările în fibrele vagale cu conducere lentă, care conduc impulsurile generate la nivelul receptorilor J, cresc rapid în primele 3 secunde, după care descresc exponenţial, ajungînd după 9 secunde la o valoare de numai 15% din cea maximă, în timp ce după histamină descărcările de impulsuri încep doar după 5 secunde, cresc progresiv la aproximativ jumătate din valoarea de vîrf la 9 secunde, ating nivelul maxim între 12 şi 18 secunde şi dispar după 30 de secunde. Aceste rezultate arată că histamina produce stimularea lentă a receptorilor J, ceea ce explică şi faptul că nu provoacă apneea iniţială (62) (60).

Bronhoconstricţia care apare consecutiv stimulării receptorilor J are intensitate variabilă la diverse specii animale, la pisică fiind slabă iar la iepure foarte puternică. La om efectul bronhoconstrictor este de asemenea prezent şi, deoarece stimularea receptorilor J are loc în timpul efortului muscular, este posibil ca acest efect să deţină un rol în patogenia astmului bronşic indus de efort; acţiunea stimulantă a histaminei asupra recepto-

rilor J sugerează participarea lor în patogenia astmului bronşic alergic (28).

Reflexele declanşate de stimularea receptorilor iritanţi *(lung irritants receptors)*, situaţi între celulele epiteliale ale bronhiilor şi bronhiolelor şi avînd proprietatea de a se adapta rapid, sînt declanşate de excitanţi chimici (fenildiguanid, histamină, amoniac, fum de ţigară, talc etc.), de iritanţi particulaţi, anafilaxie, microembolii, constricţia musculaturii netede bronşice, colapsul sau distensia pereţilor bronşici, atelectazie sau alte condiţii care măresc complianţa pulmonară (5). Unii din aceşti agenţi stimulează şi receptorii J, uneori chiar mai intens decît receptorii iritanţi (fenildiguanid, histamina, anafilaxia, microembolismul etc.).

Principalele efecte ale stimulării receptorilor pulmonari iritanţi sînt hiperpneea şi bronhoconstricţia, deşi unii autori le pun la îndoială, deoarece histamina provoacă efecte reflexe respiratorii numai dacă este injectată în atriul drept dar nu şi dacă este injectată în atriul sting (35) şi, mai ales, datorită faptului că cei mai mulţi receptori iritanţi din plămînul de cîine nu sînt stimulaţi de anumiţi iritanţi ca: pulberea de talc, fumul de ţigară, amoniac etc. (71).

Semnificaţia reflexelor declanşate prin stimularea receptorilor iritanţi la omul normal — dacă ele există — este încă necunoscută. S-a sugerat intervenţia acestor receptori în producerea reflexelor de deflaţie, deoarece ei se adaptează rapid atît la inflaţia cît şi la deflaţia plămînilor, dar este puţin probabil ca ei să poată fi stimulaţi de modificările lente ale volumului pulmonar, mai ales că efectul deflaţiei persistă în tot timpul producerii ei (30—60 secunde), în timp ce receptorii iritanţi se adaptează rapid. S-a mai emis ipoteza că receptorii iritanţi ar participa la producerea reflexului paradoxal Head, dar şi acest reflex durează o anumită perioadă de timp, pe cînd descărcările receptorilor iritanţi scad rapid şi în 2 secunde după inflaţia plămînilor ajung la 0—30% din valoarea iniţială. De aceea, intervenţia stimulării receptorilor iritanţi ar putea opera cel mult în declanşarea reflexului dar nu şi în menţinerea lui. Ca urmare a acestor rezultate recente, unii autori (62) sugerează că receptorii pulmonari iritanţi ar exercita aceleaşi efecte ca şi receptorii de distensie, iar alţii admit rolul lor în patogenia crizei de astm bronşic, histamina care se eliberează local în aceste condiţii provocînd bronhioloconstricţie şi tahipnee prin stimularea receptorilor iritanţi (1).

Sughiţul este un reflex care constă în contracţia spasmodică a diafragmului care produce o inspiraţie bruscă, în timpul căreia glota se închide, provocînd, prin trecerea aerului, zgomotul şi senzaţia caracteristice. De obicei, cauza sughiţului este stimularea anormală a terminaţiilor nervoase aferente din diafragm, alteori stimularea centrilor respiratori de către anumiţi agenţi prezenţi în sînge, iar în unele cazuri apare fără o cauză cunoscută. Importanţa fiziologică a acestui reflex nu este încă lămurită.

Căile descendente ale reflexului, la fel ca şi cele ale tusei, coboară în cordoanele ventrale medulare şi integrarea impulsurilor descendente în actul motor respirator ritmic are loc în motoneuronii spinali care inervează musculatura respiratorie (3).

Căscatul este un act reflex complex care implică participarea plămînilor, vaselor sanguine, glandelor lacrimale şi salivare, musculaturii respiratorii şi faciale. Odată iniţiat, căscatul nu mai poate fi oprit, însă manifestările sale pot fi modificate voluntar.

Actul căscatului începe cu o inspiraţie asociată cu dilataţia marcată a faringelui, pentru ca în momentul maxim al inspiraţiei să se producă

mişcările faciale caracteristice şi să se termine cu o expiraţie pasivă.

Căscatul se însoţeşte şi de lacrimaţie, hipersalivaţie, vasoconstricţie reflexă a pielii şi obişnuit, dar nu obligator, de întinderea corpului (care la om poate fi disociată voluntar, spre deosebire de animale unde aceasta nu se poate separa). Lacrimaţia şi salivaţia, în căscat, sînt de origine reflexă, însă modalitatea concretă de realizare rămîne necunoscută, în timp ce vasoconstricţia poate fi similară cu vasoconstricţia reflexă după o respiraţie profundă. La persoanele în vîrstă, la indivizii „alerţi", căscatul este urmat adesea de o pauză în ciclul respirator.

Starea de plictiseală şi toropeală sînt obişnuit cauzele precipitante ale căscatului. Din cauza legăturii cu starea de somn s-a presupus că în producerea căscatului ar fi implicată formaţia reticulată a trunchiului cerebral. În realitate, însă, experimental, nici o arie a sistemului nervos central nu produce prin stimularea sa căscat şi, ca urmare, semnificaţia acestui reflex „ubicuitar" şi comun rămîne încă necunoscută, deşi s-a sugerat că prin inspiraţia profundă declanşată (şi întinderea receptorilor alveolari) ar avea rol în prevenirea colaborării (atelectaziei) alveolelor.

La animale s-a reuşit producerea căscatului prin administrare i.v. de ACTH şi MSH *(melanocyte stimulating hormone)*, care se presupune că acţionează la nivel hipotalamic şi de aici, prin conexiunile ascendente şi descendente, asupra formaţiei reticulate a trunchiului cerebral. Mai recent, instilaţiile cu zinc în ventriculul lateral la şobolan au determinat de asemenea căscat, după o perioadă de latenţă de 40—60 min, mecanism ce pare a fi specific, dar încă greu de explicat.

Căscatul excesiv se poate întîlni ca un simptom nespecific în unele boli ale sistemului nervos central. Astfel, în encefalite, meningite, epilepsie (ca aură), la bolnavii cu hipertensiune craniană (de orice cauză) s-a descris prezenţa unui căscat frecvent; de asemenea, s-a remarcat că la bolnavii hemiplegici căscatul se însoţeşte uneori de întinderea membrelor obişnuit paralizate.

Un alt grup de reflexe respiratorii este declanşat de stimularea baro- şi chemoreceptorilor cardio-vasculari.

Reflexele respiratorii baroceptoare sînt declanşate prin stimularea de către modificări ale presiunii intravasculare a unor receptori specifici, răspîndiţi în adventicea cîrjei aortice şi în zona de bifurcaţie a carotidelor. Cercetările experimentale au precizat că o creştere bruscă a presiunii în aceste zone barosensibile este urmată de scăderea frecvenţei şi profunzimii respiraţiilor şi chiar de apnee, atunci cînd creşterile presionale sînt mari, concomitent cu diminuarea rezistenţei căilor aerifere la flux şi creşterea complianţei pulmonare (15). Aceste modificări ventilatorii nu durează, chiar dacă persistă hipertensiunea intravasculară, atît din cauza adaptării rapide a receptorilor, cît şi ca urmare a creşterii P_{CO_2} care se instalează consecutiv apneei. Scăderea bruscă a presiunii intravasculare exercită efecte ventilatorii inverse, declanşînd hiperpnee.

Efectele modificărilor presiunii intravasculare se repercută nu numai asupra respiraţiei, ci şi asupra hemodinamicii şi a tonusului vegetativ, creşterile presionale determinînd un efect depresor (bradicardie, vasodilataţie, hipotensiune) şi inhibarea sistemului simpatic, iar diminuările presionale avînd efecte inverse.

Aferenţele descărcate de baroreceptorii sino-carotidieni şi aortici, în condiţiile unor modificări bruşte ale presiunii intravasculare, ajung la nivel bulbar pe calea nervilor glosofaringieni (cele sino-carotidiene) şi, respectiv, a nervilor vagi (cele aortice), modificînd

corespunzător activitatea centrilor bulbari cardio-vasculari și respiratori.

De obicei, modificările hemodinamice apar cu ocazia variațiilor bruște și de scurtă durată ale presiunii intravasculare, care nu provoacă și modificări respiratorii și, de aceea, se consideră că acestea din urmă ar avea doar rolul de a întări efectele hemodinamice, contribuind la stabilizarea tensiunii arteriale prin influențarea întoarcerii venoase (83). Într-adevăr, în condiții de vasodilatație, are loc o sechestrare de sînge în special în viscere, iar creșterea activității ventilatorii intervine ca o pompă, împingînd sîngele din cava inferioară în segmentul toracic, iar în condiții de hipertensiune inhibiția respirațiilor ar favoriza acumularea de sînge în zona splanhnică, diminuînd întoarcerea venoasă și debitul cardiac.

Baroreceptorii din pereții atriilor și ai venelor mari exercită acțiuni respiratorii inverse comparativ cu cei sistemici (sino-carotidieni și aortici), provocînd hiperpnee reflexă, ca urmare a stimulării lor prin distensie. În condiții obișnuite modificările respiratorii declanșate de la nivelul acestor receptori sînt slabe și de importanță redusă (82).

Reflexele respiratorii chemoreceptoare sînt declanșate prin stimularea unor chemoreceptori specifici prezenți în vasele miocardului (11). Cercetări experimentale au demonstrat că injectarea de veratrină sau de nicotină în arterele coronare care irigă ventriculul stîng produce apnee, hipotensiune și bradicardie — chemoreflexul coronarian sau reflexul Jarisch-Bezold —, răspuns abolit prin vagotomie. Aceste modificări reflexe se admite că ar fi consecința stimulării de către drogurile menționate a unor chemoreceptori, încă neidentificați, situați în miocard. Alți autori susțin, însă, că aceste modificări reflexe hemodinamice și respiratorii ar fi datorate stimulării receptorilor de distensie din ventriculul stîng (25).

Reflexele proprioceptive respiratorii declanșate de mișcările active și/sau pasive ale membrelor sînt consecința stimulării receptorilor din articulații și structurile periarticulare și nu a receptorilor musculo-tendinoși. Aceste reflexe, care afectează concomitent respirația și hemodinamica, nu se datoresc modificărilor presiunii intratoracice sau intraabdominale și nici vibrației produse de mișcările membrelor, deoarece sînt prezente și atunci cînd se provoacă mișcări pasive unui membru care își menține conexiunile cu corpul doar prin legăturile vasculo-nervoase. Se admite obișnuit că hiperpneea din efortul fizic ar avea ca mecanism asemenea reflexe.

Reflexele respiratorii determinate de dureri somatice și viscerale sînt frecvente în practică. Stimularea algoreceptorilor din piele și / sau mucoase produce intensificarea ventilației, în timp ce distensia intestinului sau a colecistului și căilor biliare, tracțiunea exercitată pe mezouri și diverse afecțiuni viscerale diminuă ventilația și provoacă chiar apnee; de asemenea, presiunea pe globii oculari are ca rezultat nu numai inhibiția cardiacă, dar și rărirea respirațiilor pînă la apnee (cu condiția să nu se instaleze hipotensiune arterială). Prin stimularea intensă a ventilației durerile severe și prelungite determină hipocapnie și alcaloză respiratorie.

Administrarea i.v. a unui analgetic puternic care suprimă rapid senzația de durere este urmată de diminuarea temporară a ventilației, pentru că au dispărut influențele reflexe care mențineau hiperpneea, iar cele chimice sînt încă insuficiente pentru a menține o activitate eupneică. O situație asemănătoare se produce și atunci cînd centrii respiratori sînt inhibați prin traume, ischemii și, mai ales, prin droguri, devenind mai puțin reactivi

la diverşi stimuli şi funcţionînd doar graţie sumării acţiunii impulsurilor aferente proprio- şi chemoceptoare; dacă în asemenea condiţii una din sursele importante de impulsuri va fi blocată prin analgezie sau anestezie, ventilaţia va diminua sau chiar se va opri o anumită perioadă de timp (58).

Reflexele respiratorii declanşate de stimularea crio-şi algoreceptorilor cutanaţi sînt caracterizate prin hiperpnee accentuată şi intervin, de exemplu, în cazul unui duş rece (un minut sub duş cu apă avînd temperatura de 15° măreşte ventilaţia cu 20—25 l/minut).

Aplicarea unor stimuli care provoacă activarea ventilaţiei prin declanşarea unor reflexe respiratorii este utilizată în clinică la pacienţii cu alterări ale stării de conştienţă la care există tendinţa de hipoventilaţie (flagelaţia feţei, ciupit, mirosirea de amoniac etc. la cei în sincopă), dar şi alternanţa de băi calde şi reci sau distensia sfincterului anal pentru a declanşa respiraţiile la nou-născutul în apnee.

Reglarea comportamentală şi voluntară a ventilaţiei

Multă vreme s-a considerat, în mod eronat, că activitatea respiratorie ar fi controlată reflex numai în funcţie de necesităţile metabolice ale organismului. În realitate, respiraţia — considerată obişnuit ca o funcţie foarte automatizată — se află permanent nu numai sub influenţa centrilor respiratori bulbo-pontini, ci şi a altor formaţiuni nervoase supraetajate, care, acţionînd direct sau prin intermediul centrilor controlului automat asupra motoneuronilor spinali care inervează musculatura respiratorie, integrează funcţia respiratorie în cadrul diverselor activităţi comportamentale complexe, realizînd un mecanism de reglare supraadăugat celui al necesităţilor metabolice. Menţionăm în acest sens modificările respiratorii care însoţesc unele adaptări vegetative (termoreglarea, febra, adaptările hemodinamice în efort etc.) şi care se realizează sub controlul unor centri nervoşi superiori de integrare, în special a celor hipotalamici. Importante sînt, de asemenea, modificările respiratorii asociate diverselor stări afectivo-emoţionale, controlate în special de către formaţiuni ale sistemului limbic. În sfîrşit, trebuie subliniat şi rolul scoarţei cerebrale şi al centrilor subcorticali în reglarea modificărilor respiratorii reflex condiţionate şi a unor activităţi specific umane, controlate conştient (vorbit, citit, cîntat din gură sau din instrumente de suflat, fluierat, rîs, suspin etc.), precum şi posibilitatea modificării temporare voluntare a profunzimii şi frecvenţei respiraţiilor. Cunoştinţele actuale despre influenţele formaţiunilor nervoase suprapontine asupra controlului respiraţiei sînt încă lacunare şi adeseori insuficiente pentru înţelegerea complexităţii integrării respiraţiei în diversele activităţi ale organismului. Dar există o serie de date, mai ales experimentale, care permit conturarea funcţiei unor centri nervoşi superiori în controlul respiraţiei.

Mezencefalul şi diencefalul conţin structuri care, atunci cînd sînt activate sau distruse, produc modificări respiratorii. Astfel, lezarea structurală sau funcţională a hipotalamusului este urmată de diminuarea responsivităţii centrilor bulbari la stimuli, manifestată prin diminuarea minut-volumului ventilator, iar stimularea la animale a hipotalamusului şi a porţiunii dorsale a mezencefalului măreşte vo-

lumul curent, frecvenţa respiraţiilor sau ambii parametri. Stimulările talamusului, ale porţiunii anterioare a hipotalamusului şi ale nucleului roşu, efectuate la om în cursul operaţiilor stereotaxice, produc diminuarea frecvenţei respiraţiilor, în timp ce anestezia sau electrocoagularea ariei tuberale sau mamilare şi a hipotalamusului au ca efect diminuarea volumului curent. Alte cercetări experimentale au evidenţiat prezenţa de descărcări tonice din hipotalamus cu acţiune stimulatoare asupra neuronilor inspiratori bulbari (75). Aceste cercetări dovedesc că hipotalamusul, probabil şi mezencefalul, exercită efecte stimulatoare asupra centrilor inspiratori bulbari, fie prin intermediul sistemului reticulat activator, fie doar prin faptul că pe aici trec fibrele căilor hipotalamice. Stimularea sistemului reticulat activator este probabil răspunzătoare pentru comportamentul caracteristic al reacţiei generale de trezire, în sensul că aceasta nu numai alertează organismul, dar îl şi prepară pentru o activitate musculară imediată (33).

Legăturile dintre hipotalamus şi centrii respiratori bulbo-pontini stau la baza integrării funcţiei respiratorii în diverse activităţi vegetative, ca de exemplu în procesele de termoreglare. Astfel, la unele specii animale, cu blană şi lipsite de glande sudoripare, supraîncălzirea determină o intensă polipnee, deoarece, datorită vehiculării unui volum crescut de aer cu viteză sporită prin căile respiratorii, faringe şi gură, se realizează evaporarea unor cantităţi crescute de apă, pierzîndu-se concomitent şi mari cantităţi de căldură din organism. S-a constatat că la capra neanesteziată, în timpul polipneei termice, frecvenţa creşte de la 40 la 270 respiraţii pe minut, $Paco_2$ scade de la 39 la 25 mm Hg, iar temperatura rectală creşte numai cu 1° (8). Se subliniază faptul că polipneea termică nu determină scăderi masive ale $Paco_2$, deoarece mare parte din aerul vehiculat nu ajunge pînă în alveole, ci primeneşte mai ales aerul din spaţiul mort, pentru că pe măsură ce creşte frecvenţa respiraţiilor scade profunzimea lor. Polipneea termică este iniţiată de către centrii hipotalamici ai termoreglării, ca urmare a creşterii temperaturii sîngelui care îi irigă şi, apoi, este controlată de formaţiuni nervoase strict legate de centrii pneumotaxici. Mecanisme asemănătoare intervin, parţial, şi în explicarea modificărilor respiratorii care însoţesc efortul fizic şi stările febrile. Polipneea termică reprezintă un exemplu demonstrativ de ventilaţie în exces faţă de necesităţile strict metabolice ale schimburilor gazoase.

Sistemul limbic — ansamblul complex de formaţiuni nervoase implicat, în special, în stările afectiv-emoţionale — influenţează de asemenea activitatea respiratorie în diverse stări comportamentale. Astfel stimularea experimentală a cortexului suprafeţei orbitale posterioare, a girusului cingulat, a vîrfului lobului temporal, a operculului temporal anterior şi a insulei anterioare are ca urmare apariţia de modificări respiratorii, cea mai mare parte a suprafeţei „insular-orbitale" şi cea mai mare parte a girusului cingulat fiind inhibitoare; aceste efecte au fost confirmate şi la om în timpul intervenţiilor neurochirurgicale (68); de asemenea, s-a constatat că stimularea amigdalei determină rărirea frecvenţei respiraţiilor. Deoarece prin excitarea unor arii nervoase aparţinînd sistemului limbic şi hipotalamusului pot fi produse o serie de stări afectiv-emoţionale (frică, furie, placiditate etc.), se admite că modificările vegetative şi respiratorii care însoţesc aceste stări sînt rezultatul stimulării complexului hipotalamo-limbic şi deservesc componentele respective ale acestor comportamente. Astfel, frica

augmentează obişnuit atît ventilaţia, cît şi activitatea cordului, punînd organismul în condiţii mai bune de apărare sau fugă, iar furia şi emoţiile pozitive se însoţesc de hiperpnee şi uneori de apnee de scurtă durată. Relaţiile dintre modificările *pattern*-ului respirator şi anumite tipuri de emoţii sînt utilizate în diagnosticul unor stări psihonevrotice, precum şi în detectarea anumitor stări afective: de exemplu cînd o persoană minte, spirograma devine neregulată sau apar suspine intermitente şi uneori chiar dispnee (29).

Conexiunile strînse dintre anumite formaţiuni ale sistemului limbic şi olfacţie — care justifică şi denumirea de rinencefal sub care era desemnat înainte acest important centru nervos — explică şi faptul că atunci cînd vrem să simţim mai bine anumite mirosuri, se modifică temporar respiraţia şi se realizează adulmecarea. În timpul respiraţiilor obişnuite curentul de aer care străbate cavităţile nazale nu ajunge pînă la pata galbenă — zonă în care se găsesc receptorii olfactivi — şi, de aceea, stimulii odoranţi mai slabi nu sînt percepuţi. Prin realizarea voluntară a unei serii de respiraţii forţate şi scurte, care creează curenţi puternici de aer şi provoacă curenţi secundari în direcţia mucoasei olfactive, se măreşte cantitatea de aer care ajunge pînă la nivelul receptorilor olfactivi fiind percepute şi mirosurile mai slabe. Excitaţia şi senzaţiile olfactive apar în inspiraţie şi se termină în expiraţie, fiind deci ciclice şi intermitente.

Anumite arii corticale exercită, de asemenea, influenţe asupra *pattern*-ului respirator, cu toate că în condiţii obişnuite respiraţia nu este un act conştient. Astfel, prin stimularea electrică a regiunii presylviene s-au putut delimita două zone, ambele localizate la nivelul reprezentării corticale a musculaturii somatice, cu acţiuni antagoniste asupra respiraţiei (78):1) o zonă stimulatoare situată pe girusul sigmoidian anterior şi pe cortexul suprafeţei mediane a emisferei centrale, la cîine şi pisică, şi la maimuţe o zona situată rostral faţă de girusul precentral superior, în parte cu poziţie rostrală faţă de reprezentarea motorie a feţei, limbii, glotei etc., care provoacă mişcări ritmice de lingere, masticaţie, deglutiţie, salivaţie şi un fel de grohăit şi alte forme de vocalizare şi 2) o zonă inhibitoare, care include girusul compus anterior şi cea mai mare parte a cortexului girusului sylvian şi a celui ectosylvian, la pisică incluzînd şi girusul *proreus*, iar la maimuţă o suprafaţă situată caudal faţă de extremitatea inferioară a girusului precentral inferior, care provoacă modificări inhibitorii respiratorii şi masticaţie, precum şi o altă zonă care coincide cu aria motorie II care accelerează respiraţiile. Asocierea mişcărilor de masticaţie şi deglutiţie cu modificări respiratorii după stimularea ariei 6 explică posibilitatea coordonării acestor reflexe legate de actul alimentării cu modificările respiratorii (68).

Sensibilitatea extremă a respiraţiei la diverse excitaţii este condiţionată de procese nervoase, prompte şi adecvate, controlate de segmentele superioare ale creierului, inclusiv de scoarţa emisferelor cerebrale. Dovadă este posibilitatea elaborării de reflexe condiţionate respiratorii prin asocierea repetată a unor excitanţi necondiţionaţi cu diverşi excitanţi indiferenţi sau cu anumite activităţi ale organismului. Astfel, s-a reuşit ca, pe fondul stimulării respiratorii care survine cînd se respiră un aer cu 5% CO_2 (excitantul necondiţionat), să se elaboreze o hiperventilaţie reflex condiţionată după asocierea de cîteva ori cu un excitant indiferent (metronom), la acţiunea doar a acestuia din urmă. De asemenea, impulsurile descărcate de la nivelul receptorilor musculari şi ten-

dinoşi, asociate în timpul efortului muscular cu modificări cantitative ale gazelor sanguine (hipoxie şi hipercapnie), devin excitanţi condiţionaţi, stimulînd activitatea ventilatorie şi adaptînd-o la necesităţile efortului. Acest reflex condiţionat intervine în patogenia hiperpneei de efort, după cum reiese din constatarea că aceeaşi modificare a ventilaţiei poate fi produsă şi prin flexia şi extensia pasivă a membrelor, manevră care nu modifică semnificativ metabolismul general. Cercetări efectuate pe sportivi au demonstrat că, prin mecanisme reflex condiţionate, se produc modificări hemodinamice şi hiperventilaţie „de efort" încă înainte de începutul efortului fizic propriu zis; de asemenea, au fost evidenţiate modificări reflex condiţionate ale frecvenţei respiraţiilor la sportivi cu ocazia startului în întreceri sau doar la îndreptarea spre locul competiţiei, precum şi modificări ventilatorii la muncitori încă de la deşteptare în zilele de lucru, dar absente în ziua de repaus. În sfîrşit, menţionăm faptul că modificările ventilatorii, prezente la muncitorii care prestează un efort fizic într-un anumit mediu, se instalează de îndată ce se intră în mediul respectiv de muncă, deci înainte de începerea efortului fizic.

Elaborarea reflexelor condiţionate respiratorii permite ca excitanţi, care prin ei înşişi nu au relaţii cu controlul respiraţiei, să exercite influenţe importante asupra frecvenţei şi profunzimii respiraţiilor, mai ales cu ocazia adaptărilor din timpul activităţii musculare (7).

Modificările reflex condiţionate ale respiraţiei, reglate de scoarţă şi centrii subcorticali, se realizează fără control conştient. Dar, omul are şi posibilitatea de a-şi modifica respiraţia conştient, voluntar, pe perioade scurte de timp — hiperpneea şi apneea voluntare. Astfel, se poate realiza o hiperventilaţie voluntară timp de cîteva minute, pînă ce prin eliminarea unor cantităţi crescute de CO_2 se instalează o alcaloză respiratorie şi manifestări clinice de tetanie (spasm corpo-pedal). Hiperventilaţia voluntară, mult mai intensă comparativ cu cea produsă prin mecanisme de control automat sau subconştient, poate atinge pe perioade scurte de timp pînă la 150 l/minut. De asemenea, se poate realiza apnee voluntară pe perioade variabile, de la mai puţin de un minut pînă la peste 10 minute, depinzînd de motivaţie, volumul pulmonar şi tensiunea alveolară a gazelor la începutul apneei (8). Momentul cînd nu se mai poate ţine respiraţia *(breaking point)* depinde de $Paco_2$ şi de Pao_2, dacă apneea se instalează după respiraţii obişnuite acest punct fiind atins atunci cînd $Paco_2$ a crescut la aproximativ 50 mm Hg şi Pao_2 a scăzut sub 70 mm Hg. Printr-o hiperventilaţie prealabilă, printr-o inspiraţie unică de O_2 100% şi, mai ales, prin hiperventilaţie prealabilă de O_2 100%, se poate prelungi apneea voluntară; de asemenea, dacă la limita ţinerii respiraţiei subiectul respiră un amestec gazos care diminuă Pao_2 sau măreşte $Paco_2$, apneea poate fi prelungită încă 20 sec sau chiar mai mult, deşi nu s-a modificat compoziţia gazoasă alveolară, acest fapt dovedind şi participarea mişcărilor toracice la atingerea punctului maxim apneic. S-a mai demonstrat şi importanţa factorilor psihici, subiectul putînd să-şi ţină mai mult timp respiraţia dacă i se spune că performanţa sa a fost foarte bună (25).

Capacitatea corticală de a modifica ritmicitatea respiratorie este însă limitată; la cei mai mulţi subiecţi normali studiaţi apneea nu a putut fi menţinută pînă la starea de inconştienţă. Modificările voluntare ale respiraţiei probabil că sînt coordonate la nivel subcortical şi se realizează şi pe căile

extrapiramidale, care ajung de la scoarță la motoneuronii spinali (8).

Influențarea voluntară a *pattern*-ului respirator deține o importanță fundamentală în realizarea anumitor activități specific umane, cum sînt vorbitul, cîntatul vocal și cu instrumente muzicale de suflat, deoarece în aceste condiții respirația nu mai este controlată de centrii bulbo-pontini, ci de scoarța cerebrală, fiind ritmată de semnele de punctuație, pauze muzicale etc.

Multe alte animale pot comunica între ele prin emiterea de sunete, dar numai omul poate vorbi și numai sunetele vorbirii umane au caracteristici care permit codificarea și decodificarea. Vorbirea este posibilă deoarece căile respiratorii superioare ale omului sînt adaptate specific pentru această activitate, coardele vocale din laringe avînd capacitatea de a vibra și emite sunete cînd sînt străbătute de un curent de aer sub presiune, faringele mobil modulînd sunetele produse de laringe și palatul moale, limba și buzele ajutînd la modificarea proprietăților rezonatoare ale tractului supravocal și contribuind la formarea consoanelor (p cu buzele, k cu palatul moale). Aceste adaptări ale căilor respiratorii superioare permit de asemenea cîntatul vocal sau cu instrumente de suflat.

În timpul vorbirii și al cîntatului coardele vocale transformă un curent de aer presurizat expulzat din plămîni într-o serie de sunete (fonația), proces care generează frecvența fundamentală a vocii și apoi, tractul supravocal permite trecerea energiei la anumiți multipli ai acestei frecvențe (armonice), concomitent oprind alte frecvențe. Rezonanța tractului supravocal determină, deci, sunete care vor trece cu pierdere minimă, iar caracteristicile sînt variabile în funcție de lungimea și forma tractului. În cazul instrumentelor de suflat, buzele solistului formează un segment care vibrează, sau instrumentul posedă un muștiuc care vibrează la trecerea coloanei de aer expirat; flautul formează sunetul ca urmare a suflării aerului printr-un orificiu în corpul instrumentului. Cornul funcționează la toate instrumentele de suflat ca o cameră de rezonanță, vibrațiile care se produc la nivelul său determinînd frecvența de vibrație a părții vibrante. Frecvența fundamentală a părții care vibrează la instrumentele de suflat corespunde unui ton al acestei frecvențe cu armonicile sale. Vocea umană este însă mult mai mobilă, pentru că glota este cuplată lax cu tractul supravocal și, de aceea, putem vorbi sau cînta modificînd configurația tractului supravocal indiferent de glotă.

În timpul vorbitului sau cîntatului scăderea presiunii la nivelul glotei sau al tractului supravocal realizează presiunea necesară generării sunetelor. Principala scădere a presiunii are loc la nivelul glotei în timpul fonației, pentru că tractul supravocal este deschis direct în atmosferă. În timpul vorbirii articulate sediul scăderii presionale depinde de sunetele emise, de exemplu consoanele explozive (p) sînt precedate de o creștere presională de partea alveolară a ocluziei căilor aerifere superioare.

Presiunea eficientă pentru a se putea vorbi sau cînta dintr-un instrument de suflat rezultă prin sumarea mai multor forțe și anume: forțele de retracție elastică a plămînilor și cuștii toracice, contracția activă a musculaturii expiratorii și relaxarea mușchilor inspiratori.

Pentru a menține un ton muzical constant pe întreaga durată a capacității vitale, muzicantul trebuie să realizeze o presiune subglotică constantă, deși forțele de retracție pulmonară și toracică scad pe măsură ce diminuă volumul plămînilor și, de aceea, trebuie să acționeze continuu,

în acelaşi sens sau împotriva forţelor elastice toraco-pulmonare. În privinţa contribuţiei forţelor musculare, s-a constatat că musculatura inspiratorie menţine presiuni subglotice joase la volume pulmonare mari, în timp ce la volume pulmonare mici menţinerea unor presiuni subglotice ridicate necesită contracţia muşchilor expiratori. Nivelul la care are loc această schimbare este de aproximativ 50% din capacitatea vitală. În schimb, atunci cînd este nevoie de presiuni subglotice mari (instrumente de suflat) forţa musculaturii respiratorii este necesară de îndată ce a început emiterea sunetului.

Înregistrările electromiografice, care arată ce muşchi participant se contractă, au demonstrat că, în timpul vorbirii, la volume pulmonare mari este activă musculatura inspiratorie (muşchii intercostali externi) dar, pe măsură ce scade volumul pulmonar, odată cu diminuarea activităţii musculaturii inspiratorii, creşte aceea a muşchilor expiratori (muşchii intercostali interni). În tot timpul înregistrării, diafragmul — cel mai puternic muşchi inspirator — nu contribuie la generarea forţei inspiratorii necesară pentru a produce tonuri uşoare la volume pulmonare mari, ci rămîne inactiv electromiografic în timpul activităţii intense electromiografice a muşchilor intercostali externi, probabil din cauză că este lipsit de fusuri neuromusculare. De altfel, contracţia diafragmului încă nu este necesară pentru a regla presiunea subglotică, deoarece interacţiunile mecanice dintre presiunile intrapleurală şi intraabdominală controlează poziţia diafragmului. Astfel, cînd o persoană începe să cînte un ton uşor apropiat de capacitatea pulmonară totală, cuşca toracică se lărgeşte prin contracţia muşchilor inspiratori şi relaxarea muşchilor abdominali. Ca urmare, presiunea pleurală negativă tinde să tragă diafragmul în sus, dar i se opune greutatea viscerelor abdominale care tinde să-l tragă în jos, această din urmă forţă înlocuind contracţia activă a diafragmului şi permiţînd producerea sunetului muzical, însă la volume pulmonare mari cu diafragmul relaxat.

Presiunea eficientă, împreună cu rezistenţa aparatului vocal, determină fluxul expirator de aer în timpul vorbitului şi al cîntatului. În cazul instrumentelor de suflat fluxul este determinat de presiunea bucală şi rezistenţa deschiderii buzelor sau a suprafeţei de vibraţie a instrumentului. Sunetul fiind produs prin deschiderea şi închiderea alternantă a coardelor vocale sau a suprafeţei de vibraţie a instrumentului şi de ocluzia periodică a altor sedii în timpul vorbirii articulate, rata fluxului la un anumit moment va depinde de modificările rapide ale glotei şi tractului supravocal sau ale suprafeţei vibrante a instrumentului.

Modificările volumului pulmonar în timpul emiterii unor sunete sau al vorbitului reflectă compresiunea gazului alveolar şi rata fluxului de aer expirator.

Realizarea controlului înălţimii, intensităţii şi calităţii vocii necesită integrarea activităţii musculaturii glotice şi a tractului supravocal cu cea a musculaturii respiratorii. Înregistrările simultane ale presiunii eficiente subglotice şi ale fluxului de aer arată că vorbitorii experimentaţi şi cîntăreţii bine educaţi exercită un control mai adecvat al activităţii glotei şi al tractului supravocal comparativ cu cei neexperimentaţi. Modificările respiratorii în timpul vorbitului, cîntatului vocal sau cu instrumente de suflat constau din inspiraţii rapide şi expiraţii prelungite, *pattern*-ul depinzînd de presiunea şi cerinţele de flux ale vocii sau instrumentului care limitează performanţele subiectului, dar şi de necesităţile de a ventila plămînii.

Controlul vorbirii și al cîntatului necesită o programare a impulsurilor nervoase sub forma unor seturi de instrucțiuni motorii precis codificate și secvențializate pentru mușchii laringelui, faringelui, gurii și feței. Pentru realizarea unor performanțe adecvate, toți mușchii ce iau parte la vorbit sau cîntat trebuie să se contracte într-un anumit timp, cu o anumită intensitate și într-o anumită secvență. Aceste variate integrări sînt controlate prin mecanisme de *feedback* (auditiv, proprioceptiv și tactil), care ajută la dezvoltarea lor în timpul învățatului de a vorbi sau cînta și, ulterior, controlează performanța realizată. Dintre multiplele aferențe care participă la realizarea acestui *feedback* cele mai importante sînt cele auditive, deoarece proprioceptori au doar mușchii intercostali, în timp ce diafragmul și, în mod surprinzător și musculatura laringelui, sînt lipsiți de asemenea receptori. Impulsurile de la nivelul fusurilor musculare și al celorlalți receptori sînt integrate la nivelul motoneuronilor spinali respiratori cu impulsurile descendente de la centrii nervoși superiori corticali și mezencefalici, realizînd astfel contracția cît mai adecvată a musculaturii care participă la vorbire și cîntat (8).

În afara modificărilor dinamice ale căilor respiratorii superioare, vorbitul și cîntatul necesită și o integrare perfectă cu controlul ventilației. În timpul vorbitului ventilația pe minut crește ușor, mai ales cînd cuvintele rostite cuprind multe consoane care necesită un flux ridicat (h). Dacă însă vorbitorul are necesități ventilatorii crescute (efort, respirație de aer cu 3% CO_2), vorbitul necesitînd fluxuri mai reduse ventilația medie pe minut scade, deoarece vorbitorul realizează un compromis asupra ratei fluxurilor între necesitățile ventilatorii și cele ale vorbitului (8). Astfel dacă ventilația pe minut în repaus este de 7,5 l/minut și frecvența de 15 respirații/minut, în timpul vorbitului frecvența scade la 12 respirații/minut, volumul curent crește, expirația este alungită și fluxul expirator este menținut constant la 0,14 l/ secundă. La un subiect în repaus care respiră aer cu 3% CO_2 ventilația/minut crește la 18 l, iar dacă ar menține același *pattern* respirator pentru vorbit, în timp ce respiră CO_2, ventilația/minut ar fi de numai 7,6 l/minut și s-ar reține CO_2. Această eventualitate este însă prevenită prin creșterea fluxului expirator mediu în timpul vorbitului și prin suprapunerea unor expirații rapide, urmate de inspirații profunde pe *pattern*-ul respirator al vorbitului.

Integrarea spinală

La nivelul motoneuronilor medulari, ai căror axoni inervează musculatura respiratorie, se realizează integrarea impulsurilor primite de la structurile nervoase supraetajate cu reflexele medulare locale. Motoneuronii spinali primesc la nivel segmental, pe căi separate și cu semnificație funcțională diferită, 3 tipuri de influențe descendente și anume:

a) tracturile cortico-spinale și cortico-rubro-spinale, constituite din axonii neuronilor motori corticali, care după încrucișare, coboară în coordoanele dorso-laterale și, făcînd sinapsa cu motoneuronii medulari — cei mai mulți prin intermediul unui interneuron —, transmit impulsuri pentru controlul voluntar al respirației;

b) tractul bulbo-spinal, care conține cei mai mulți axoni ai neuronilor

inspiratori din GRD, precum şi aproximativ 60% din axonii neuronilor inspiratori şi 30% din axonii neuronilor expiratori din GRV şi care, după încrucişare, descind în coordoanele ventro-laterale — axonii neuronilor inspiratori fiind separaţi de cei ai neuronilor expiratori — şi transmit impulsuri ritmice de la centrii respiratori bulbari motoneuronilor spinali care inervează musculatura inspiratorie şi expiratorie; *c)* axonii unor neuroni din formaţiunea reticulată medială a bulbului, care, după încrucişare, coboară în cordoanele ventrale şi ventro-laterale, conducînd impulsuri legate de respiraţia involuntară.

Aceste variate influenţe ritmice şi neritmice sînt integrate la nivelul motoneuronilor spinali şi, ca urmare, aceştia descarcă impulssuri ritmice, care, ajungînd la musculatura respiratorie, produc alternanţa de contracţii şi relaxări, respectiv, inspiraţiile şi expiraţiile, conform *pattern*-ului descărcărilor din centrii respiratori bulbari.

Forţa contracţiei obţinute este permanent controlată prin sistemul eferent γ, care informează şi modulează activitatea motoneuronului α din metamerul corespunzător muşchiului respectiv. După cum s-a menţionat anterior, musculatura respiratorie, la fel ca şi alţi muşchi striaţi, primeşte inervaţia de la 2 neuroni motori din cornul anterior al măduvei şi anume de la motoneuronii α, ai căror axoni se distribuie fibrelor extrafusale din muşchi, şi de la motoneuronii γ, care inervează fibrele intrafusale. Impulsurile descendente, descărcate de neuronii respiratori bulbari sau corticali, se transmit simultan ambilor neuroni motori spinali, primii avînd rolul de a descărca impulsuri care contractă masa principală a muşchiului, iar secunzii, de a controla ca forţa contracţiei produse să fie adecvată comenzii motorii a centrilor. Bucla realizează deci un mecanism de *feedback*, declanşat de starea de tensiune a terminaţiilor nervoase anulo-spirale din fibrele intrafusale, care funcţionează pînă ce contracţia musculară efectivă atinge forţa comandată, respectiv, pînă ce se obţine o contracţie care realizează volumul curent comandat de centrii superiori de reglare. Funcţionînd ca un semnalizator de eroare, acest servomecanism acţionează extrem de prompt şi adecuat, corectînd forţa contracţiei musculare înainte de a intra în funcţie reflexele chemoceptoare declanşate de modificările presiunilor parţiale ale gazelor respiratorii din sînge (fig. 48).

Impulsurile eferente ale motoneuronilor spinali iau calea nervului frenic (C_2—C_4), a nervilor intercostali (D_1-D_7) şi a nervilor abdominali (D_7-D_{12}) care inervează musculatura respiratorie. Înregistrarea potenţialelor de acţiune din fibre izolate ale frenicului a arătat că în timpul inspiraţiei frecvenţa acestora creşte progresiv, atingînd un maxim medioinspirator, apoi se menţine constantă pînă la finele inspiraţiei, scăzînd la 5/sec în timpul expiraţiei. Studiul acestor potenţiale de acţiune din nervii intercostali a arătat că în timpul inspiraţiei normale se produc descărcări predominant în nervii muşchilor intercostali externi, iar în timpul expiraţiei predomină descărcările în nervii muşchilor intercostali interni.

Ulterior, au fost precizate mecanismele care stau la baza interrelaţiilor dintre motoneuronii care inervează musculatura inspiratorie şi cea expiratorie Înregistrările intracelulare din neuronii care inervează muşchii intercostali au arătat că în timpul inspiraţiei sînt inhibaţi motoneuronii spinali ai musculaturii expiratorii, iar în timpul expiraţiei cei ai musculaturii inspiratorii, astfel fiind prevenită producerea simultană a contracţiei agoniştilor şi antagoniştilor. Mecanismul inhibiţiei reciproce, care acţionează şi la nivelul altor grupe musculare striate

antagoniste, este diferit în cazul musculaturii respiratorii. Astfel în cazul altor muşchi, în timpul contracţiei, activitatea crescută a fibrelor aferente Iα din fusurile muşchilor agonişti, prin interneuronii spinali inhibitori, determină inhibiţia activităţii motoneuronilor antagonişti. La nivelul musculaturii intercostale acest mecanism spinal de inhibiţie reciprocă nu există, prevenirea excitării reflexe a motoneuronilor α care inervează antagoniştii în timpul contracţiei agoniştilor fiind realizată printr-o inhibiţie activă de origine supraspinală, axonii descendenţi cu activitate inspiratorie excitînd motoneuronii care inervează muşchii intercostali externi şi, concomitent, inhibînd motoneuronii care inervează muşchii intercostali interni prin activitatea interneuronilor inhibitori spinali (3).

În timpul respiraţiei dispneice sau în hiperpneea voluntară, în timpul inspiraţiei se produc descărcări de impulsuri în nervii muşchilor diafragm, scaleni, dinţaţi posteriori, intercostalii externi (I—V), iar în timpul expiraţiei în nervii muşchilor drepţi abdominali, oblici abdominali externi şi interni, pectorali mici, intercostali interni. S-a constatat apoi că în timpul creşterii forţei inspiratorii sau expiratorii se produce creşterea recrutării biopotenţialelor din fibre nervoase adiţionale, precum şi intensificarea frecvenţei descărcărilor unor neuroni individuali activi, care atinge în stări asfixice 50—80 s/sec.

Studiul potenţialelor de acţiune din nervii musculaturii respiratorii a permis să se conchidă că intervalul dintre descărcările succesive determină frecvenţa respiratorie, în timp ce frecvenţa biopotenţialelor, durata şi numărul de unităţi motorii activate determină amplitudinea şi forţa respiraţiilor. Astfel, într-o respiraţie normală de repaus, intervalul dintre biopotenţiale este mai lung, numărul de unităţi motorii activitate este minim faţă de contracţia musculară redusă, deoarece multe unităţi rămîn neactivate. În stări dispneice se produce scurtarea intervalului dintre biopotenţiale, sînt activate un număr mai mare de unităţi motorii şi, consecutiv, creşte forţa de contracţie musculară.

Bibliografie selectivă

1. ARMSTRONG D. J., LUCK J. C. — *Resp. Physiol.*, 1974, 21, 47.
2. BAUMGARTEN R., KANZOW E. — *Arch. ital. Biol.*, 1958, 96, 361.
3. BERGER A. J., MITCHELL R. A., SEVERINGHAUS J. W. — *New Engl. J. Med.*, 1977, *297/2*, 92.
4. BERGER A. J., MITCHELL R. A., SEVERINGHAUS J. W. — *New. Engl. J. Med.*, 1977, *297/3*, 138.
5. BERGER A. J., MITCHELL R. A., SEVERINGHAUS J. W. — *New Engl J. Med.*, 1977, *297/4*, 194.
6. BERNARDS J. A., DEJELERS P., LACAISLE A. — *Resp. Physiol.*, 1966, 1, 390.
7. BÎKOV K. M., VLADIMIROV G. E., DELOV V. E., KONRADI, G. P., SLONIM A. D. — Manual de fiziologie, Ed. a III-a, Edit. medicală, Bucureşti, 1957.
8. BOUHUYS A. — The Physiology of Breathing, Grune and Stratton, New York-San Francisco-Londra, 1977.
9. BRADLEY G. W., EULER C. VON., MARTILLA I., ROOS B.—*Acta physiol. scand.*, 1974, 92, 351.
10. BROBECK J. R. (sub red.) — Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice, ed. a IX-a, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1973.
11. CHURCHILL E. D., COPE O. — *J. exp. Med.*, 1929, 49, 531.
12. CLARK F. J., EULER C. VON — *J. Physiol. (Lond.)*, 1972, 222, 267.
13. COHEN M. I. — *Amer. J. Physiol.*, 1958, 195, 23.
14. COHEN I. M., FELDMAN J. L. — *Fed. Proc.*, 1977, *36/10*, 2 367.

15. COMROE J. H. — Physiologie de la respiration, ed. a II-a, Masson et Cie., Paris, 1972.
16. DALY M. DE B., LAMBERTSEN C. J., SCHWEITZER A. — *J. Physiol. (Lond.)* 1954, 125, 67.
17. DE CASTRO F. — *Trav. Lab. Rech. Biol. Univ. Madrid*, 1928, 25, 330.
18. ELDRIDGE, F. L., — *Respir. Physiol.*, 1976, 26, 395.
19. EULER C. VON — *Fed. Proc.*, 1977 36/10, 2 375.
20. EULER C. VON, HERRERO F., WEXLER I. — *Resp. Physiol.*, 1970, 10, 93.
21. FELDMAN J. L. — *Biol. Cybernetics.*, 1976, 21, 131.
22. FENEL V., VALE J. R., BROCH J. A. — *J appl. Physiol.*, 1969, 27, 67.
23. FROHLICH ED. D. (sub red.) — Pathophysiology, ed. a II-a, J. B. Lippincott Comp., Philadelphia-Toronto, 1976.
24. FUKUDA Y., HONDA Y. — *Nature (Lond.)*, 1975, 256, 317.
25. GANONG W. F. — Review of Medical Physiology, ed. a VIII-a, Lange Medical Publications, Los Altos, 1977.
26. GESELL R. A. — *Ergebn. Physiol.*, 1940, 43, 481.
27. GLUCK I., KULOVICH MARIE — *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1973, 20/2, 367.
28. GOLD W. M. — Cholinergic Pharmacology in Asthma. In: „Asthma“ (sub red. Austen K. F., Lichtenstein L. K.), New York Academic Press, 1973, p. 169.
29. GUYTON A. C. — Textbook of Medical Physiology, 1976, ed. a II-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia-Londra, 1976.
30. HILDEBRANDT J. R. — *Fed. Proc.*, 1977, 36/10, 2 381.
31. HOFF H. E., BRECKENRIDGE C.G. — *Amer. J. Physiol.*, 1949, 158, 157.
32. HUGELIN A. — *Fed. Proc.*, 1977, 36/10, 2 390.
33. HUGELIN A., COHEN M. I. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1963, 109, 586.
34. HUNG K. S., HERTWECK M. S., HARDY J. D., LOOSLI C. G. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1973, 108, 328.
35. JAIN S. K. D., TRENCHARD F., REYNOLDS M. I., NOBLE M., GUZ A. — *Clin. Sci.*, 1973, 44, 519.
36. JEFFERY P., REID L. — *J. Anat. (Lond.)*, 1973, 114, 35.
37. KALIA MADHU — *Fed. Proc.*, 1977, 36/10, 2 405.
38. KOLLER E. A., FERRER P. — *Resp. Physiol.*, 1970, 10, 172.
39. KOLLER E. A., FERRER P. — *Resp. Physiol.*, 1973, 17, 113.
40. LAHIRI S., DELANCY R. G. — *Resp. Physiol.*, 1975, 24, 267.
41. LAUWERYNS J. M., COKELAERE M. — *Z. Zellforsch.*, 1975, 145, 521.
42. LEUSEN I. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1954, 176, 39.
43. LEUSEN I. R. — *Amer. J. Physiol.*, 1954, 176, 45.
44. LEUSEN I. R. — *Physiol. Rev.*, 1972, 52, 5.
45. LILJESTRAND A. — *Physiol. Rev.*, 1958, 38, 691.
46. LOESCHKE H. H. — *Acta Neurobiol. exp. (Warszawa)*, 1973, 33, 97.
47. LUMSDEN T. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1923, 57, 153.
48. LUMSDEN T. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1923, 57, 354.
49. MCDONALD D. M., MITCHELL R. A. — *J. Neurocytol.*, 1975, 4, 177.
50. MERRILL E. G. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1974, 241, 118, *id.*, 1975, 244, 54.
51. MERRILL E. G. — In: „Essays on the Nervous System“ (sub red. Bellairs R şi Gray E. G.), Oxford, Clarendon Press. 1974, p. 451.
52. MILLS E., JÖBSIS F. F. — *N. Neurophysiol.*, 1972, 35, 405.
53. MILLS E., SAMPSON S. H. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1969, 202, 271.
54. MITCHELL R. A., BERGER A. J. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1975, 111, 206.
55. MITCHELL, R. A., HERBERT D. A. — *Brain Res.*, 1974, 75, 345.
56. MITCHELL R. A., LOESCHCKE H. H., MASSION W. H. — *J. appl. Physiol.*, 1963, 176, 45.
57. MITCHELL R. A., LOESCHCKE H. H., MASSION W. H. şi colab. — *J. appl. Physiol.*, 1963, 18, 523.
58. MOUNTCASTLE V. B. (sub red.) — Medical Physiolog), ed. a XIII-a, The C. V. Mosby Co., Saint Louis, 1974.
59. MURRAY J. F. — The Normal Lung, W. B. Saunders Co., Philadelphia-Londra-Toronto, 1976.
60. NADEL J. A. — Neurophysiologic Aspects in Asthma. In „Asthma“ (sub red. Austen K. F., Lichtenstein L. M., New York, Academic Press, 1973, p. 29—37.
61. PAINTAL A. S. — *Physiol. Rev.*, 1973, 53, 159.

62. PAINTAL A. S. — *Fed. Proc.*, 1977, 36/10, 2 428.
63. PALECEK F. — Control of Breathing in Diseases of the Respiratory System. In: „Respiratory Physiology" (ed. Widdicombe J. G.), ed. a II-a, vol. XIV, Williams and Wilkins Co, Baltimore, 1977, p. 255—290.
64. PITTS, R. F., MAGOUN, H. W., ROWSON S.V. — *Amer. J. Physiol.* 1939, 126, 680.
65. PITTS R. F. — *Physiol. Rev.*, 1946, 26, 609.
66. PURVES M. J. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1970, 209, 395.
67. RICHARDSON J. B., BOUCHARD T. — *J. Allerg. clin. Immun.*, 1975, 56, 473.
68. RUCH T., FULTON J. — Fiziologie medicală şi biofizică, (trad), ed.a XVIII-a Edit. Medicală, Bucureşti, 1963.
69. SALMOIRAGHI G. C., BURNS B. D — *J. Neurophysiol.*, 1960, 23, 2.
70. SAMPSON S. H., HAINSWORTH R. — *Amer. J. Physiol.*, 1972, 222, 953.
71. SAMPSON S. R., VIDRECK E. H. — *Resp. Physiol.*, 1975, 22, 9.
72. SANT'AMBROGIO G., MISEROCCHI G., MORTOLA J. — *Resp. Physiol.*, 1974, 22, 191.
73. SCHLÄFKE M. E., POKORSKI M., SEE W. R. şi colab. — *Bull. Pyysiol. path. Resp.*, 1975, 11, 277.
74. SCHWARTZ, H. G., ROULHAC, G. E., LAM, R. L., O'LEARY, J. L. — *J. Comp. Neurol.*, 1951, 94, 221.
75. SELKURT E. E. (sub red.) — Physiology, ed. a III-a, Little Brown and Co., Boston, 1971.
76. SLONIM B. N., HAMILTON L. H. — Respiratory Physiology, ed. a II-a, The C. V. Mosby Co., Saint Louis, 1971.
77. SMITH P., HEATH I., MOOSARI H. — *Thorax*, 1974, 29, 147.
78. SPENCER W. G. — *Phil. Trans. B.*, 1894, 185, 609.
79. ST. JOHN M. W. — *Fed. Proc.*, 1977, 36/10, 2 421.
80. THURLBECK W. M. — Structure of the Lungs. In: „International Reviwe of Physiology — Respiratory Physiology, ed. a II-a, vol. XIV, Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1977, p. 1—36.
81. WEST J. B. — Respiratory Physiology, Ed. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1974.
82. WRIGHT S. — Physiologie appliquée à la médecine, ed. a XII-a, Flammarion (Medecine-Sciences), Paris, 1973.
83. YOUMANS W. B. — *Anesthesiology*, 1958, 19, 552.

Reglarea tonusului căilor respiratorii

Rezistenţa opusă de căile respiratorii tranzitului coloanei de aer — factor de importanţă fundamentală pentru ventilaţia pulmonară — este datorată în proporţie de peste 80% ramificaţiilor bronşice pînă la a 7-a generaţie, în timp ce bronhiile cu diametrul sub 2 mm contribuie doar cu mai puţin de 20%. În diverse afecţiuni pulmonare rezistenţa căilor respiratorii creşte, ca urmare a unor modificări pasive sau active ale calibrului bronşic; modificări pasive produc obstrucţiile intralumenale (mucus, lichid de edem, exsudat, corpi străini etc.), îngroşările parietale bronşice (inflamaţie, edem, congestie, infiltraţie etc.), compresiunile şi torsiunile (neoplazii, afecţiuni distructive pulmonare etc.), iar modificările active sînt consecinţa contracţiei musculaturii netede din peretele tractului traheo-bronşic.

Traheea şi bronhiile mari posedă în structura lor fibre musculare netede cu dispoziţie transversală şi longitudinală, care, prin contracţia lor, determină strîmtorări şi, respectiv, scurtări ale acestor segmente aerifere. Bronhiolele şi ducturile alveolare au un strat muscular neted bine dezvoltat faţă de calibrul lor, cu dispoziţie circulară şi longitudinală, care poate obstrua aproape complet lumenul acestor segmente atunci cînd se contractă. Constricţia bronhiolelor terminale măreşte rezistenţa căilor respiratorii şi volumul pulmonar şi diminuă spaţiul mort anatomic. Pereţii alveolelor sînt

62. PAINTAL A. S. — *Fed. Proc.*, 1977, 36/10, 2 428.
63. PALECEK F. — Control of Breathing in Diseases of the Respiratory System. In: „Respiratory Physiology" (ed. Widdicombe J. G.), ed. a II-a, vol. XIV, Williams and Wilkins Co, Baltimore, 1977, p. 255—290.
64. PITTS, R. F., MAGOUN, H. W., ROWSON S.V. — *Amer. J. Physiol.* 1939, 126, 680.
65. PITTS R. F. — *Physiol. Rev.*, 1946, 26, 609.
66. PURVES M. J. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1970, 209, 395.
67. RICHARDSON J. B., BOUCHARD T. — *J. Allerg. clin. Immun.*, 1975, 56, 473.
68. RUCH T., FULTON J. — Fiziologie medicală şi biofizică, (trad), ed.a XVIII-a Edit. Medicală, Bucureşti, 1963.
69. SALMOIRAGHI G. C., BURNS B. D — *J. Neurophysiol.*, 1960, 23, 2.
70. SAMPSON S. H., HAINSWORTH R. — *Amer. J. Physiol.*, 1972, 222, 953.
71. SAMPSON S. R., VIDRECK E. H. — *Resp. Physiol.*, 1975, 22, 9.
72. SANT'AMBROGIO G., MISEROCCHI G., MORTOLA J. — *Resp. Physiol.*, 1974, 22, 191.
73. SCHLÄFKE M. E., POKORSKI M., SEE W. R. şi colab. — *Bull. Pyysiol. path. Resp.*, 1975, 11, 277.
74. SCHWARTZ, H. G., ROULHAC, G. E., LAM, R. L., O'LEARY, J. L. — *J. Comp. Neurol.*, 1951, 94, 221.
75. SELKURT E. E. (sub red.) — Physiology, ed. a III-a, Little Brown and Co., Boston, 1971.
76. SLONIM B. N., HAMILTON L. H. — Respiratory Physiology, ed. a II-a, The C. V. Mosby Co., Saint Louis, 1971.
77. SMITH P., HEATH I., MOOSARI H. — *Thorax*, 1974, 29, 147.
78. SPENCER W. G. — *Phil. Trans. B.*, 1894, 185, 609.
79. ST. JOHN M. W. — *Fed. Proc.*, 1977, 36/10, 2 421.
80. THURLBECK W. M. — Structure of the Lungs. In: „International Reviwe of Physiology — Respiratory Physiology, ed. a II-a, vol. XIV, Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1977, p. 1—36.
81. WEST J. B. — Respiratory Physiology, Ed. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1974.
82. WRIGHT S. — Physiologie appliquée à la médecine, ed. a XII-a, Flammarion (Medecine-Sciences), Paris, 1973.
83. YOUMANS W. B. — *Anesthesiology*, 1958, 19, 552.

Reglarea tonusului căilor respiratorii

Rezistenţa opusă de căile respiratorii tranzitului coloanei de aer — factor de importanţă fundamentală pentru ventilaţia pulmonară — este datorată în proporţie de peste 80% ramificaţiilor bronşice pînă la a 7-a generaţie, în timp ce bronhiile cu diametrul sub 2 mm contribuie doar cu mai puţin de 20%. În diverse afecţiuni pulmonare rezistenţa căilor respiratorii creşte, ca urmare a unor modificări pasive sau active ale calibrului bronşic; modificări pasive produc obstrucţiile intralumenale (mucus, lichid de edem, exsudat, corpi străini etc.), îngroşările parietale bronşice (inflamaţie, edem, congestie, infiltraţie etc.), compresiunile şi torsiunile (neoplazii, afecţiuni distructive pulmonare etc.), iar modificările active sînt consecinţa contracţiei musculaturii netede din peretele tractului traheo-bronşic.

Traheea şi bronhiile mari posedă în structura lor fibre musculare netede cu dispoziţie transversală şi longitudinală, care, prin contracţia lor, determină strîmtorări şi, respectiv, scurtări ale acestor segmente aerifere. Bronhiolele şi ducturile alveolare au un strat muscular neted bine dezvoltat faţă de calibrul lor, cu dispoziţie circulară şi longitudinală, care poate obstrua aproape complet lumenul acestor segmente atunci cînd se contractă. Constricţia bronhiolelor terminale măreşte rezistenţa căilor respiratorii şi volumul pulmonar şi diminuă spaţiul mort anatomic. Pereţii alveolelor sînt

ipsiţi de elemente contractile, în schimb, deschiderile sacilor alveolari în ductul alveolar sînt prevăzute cu un sfincter muscular, a cărui contracţie, independentă de aceea a musculaturii bronşice, provoacă colabare alveolară şi diminuarea aerului intrapulmonar, scăderea volumului şi complianţei pulmonare, dar nu modifică spaţiul mort anatomic.

Numeroase cercetări recente asupra structurii, fiziologiei şi farmacodinamiei arborelui bronşic au permis acumularea unui mare număr de date analitice, fragmentare, insuficiente uneori pentru explicarea modificărilor tonusului bronşic în diverse afecţiuni pulmonare. Adeseori este greu a se diferenţia efectele primare de cele secundare asupra structurilor anatomice, sau asupra mediatorilor chimici ai sistemului vegetativ, iar rezultatele obţinute pe diverse specii animale nu pot fi extrapolate la om, date fiind marile diferenţe de reactivitate dintre specii (8).

Căile respiratorii reacţionează activ la diverşi stimuli nervoşi şi umorali, avînd o bogată inervaţie vegetativă şi fiind irigate din circulaţia pulmonară (unităţile pulmonare periferice, inclusiv bronhiolele terminale şi ducturile alveolare) şi din circulaţia bronşică (căile respiratorii mari de conducere). De aceea, modificări ale tonusului tractului bronşic pot fi provocate atît reflex, cît şi prin acţiune locală (directă sau mediată vegetativ).

Cercetările efectuate la subiecţi normali au arătat că administrarea unor doze uzuale de substanţe bronhodilatatoare nu modifică substanţial spaţiul mort anatomic, dar scade rezistenţa căilor respiratorii la 3/4 din valoarea iniţială, în timp ce valorile volumului şi fluxului cresc sau scad uşor în timpul expiraţiei forţate (2). Aceste modificări dovedesc că, în condiţii fiziologice, există o stare de tonus uşor, permanent, al musculaturii netede din pereţii bronşici, rezultat al echilibrului dintre forţele constrictoare şi cele relaxante. Deoarece starea de tonus fiziologic al musculaturii bronşice este abolită prin atropinizare şi vagotomie se admite că mecanismele constrictoare sînt reprezentate de inervaţia vagală, iar mecanisme relaxante cu acţiune permenanentă nu există.

Numeroase cercetări au demonstrat că principalul nerv motor al arborelui bronşic este vagul, care acţionează de la trahee pînă la nivelul bronhiolelor cu diametrul sub 0,5 mm. Stimularea directă a trunchiului vagului sau a receptorilor vagali cu acetilcolină sau histamină determină bronhoconstricţie, efect abolit prin blocadă vagală (14); stimularea vagală unilaterală produce bronhoconstricţie bilaterală, dovedind caracterul reflex al reglării tonusului bronşic (5) (fig. 56).

Modificările tonusului bronşic, cu alterări corespunzătoare ale calibrului conductelor şi ale rezistenţei la fluxul de aer, sînt obişnuit consecinţa unor reflexe vagale declanşate prin stimularea diverşilor receptori din mucoasa căilor respiratorii, parenchimul pulmonar, nazofaringe, zonele preso- şi chemoreceptoare etc. Astfel, stimularea receptorilor de distensie situaţi în musculatura bronşică, consecutiv destinderii puternice a căilor respiratorii, provoacă inhibiţia inspiraţiei (reflexul inhibitoinspirator Hering-Breuer) şi relaxare bronşică, efecte abolite de atropină şi activitatea centrală şi sensibilizate de creşterea P_{ACO_2}. Inspiraţia profundă determină de asemenea dilataţia reflexă a căilor respiratorii, ca urmare a stimulării receptorilor sinusului carotidian de către creşterea presiunii arteriale (3). Receptorii J, situaţi în interstiţiul dintre capilare şi pereţii alveolari, sînt stimulaţi de distensia capilarelor pulmonare, creşterea volumului lichidelor interstiţiale şi de a-

numite substanţe chimice injectate în vasele pulmonare (diguanid, capsaicin, veratrină, serotonină, histamină etc.) şi provoacă apnee urmată de tahipnee, bronhoconstricţie şi alte statat că la cîinii nenarcotizaţi inhalarea de histamină provoacă atît creşterea rezistenţei căilor respiratorii, cît şi hiperventilaţie, dar numai primul efect este blocat prin atropinizare (1).

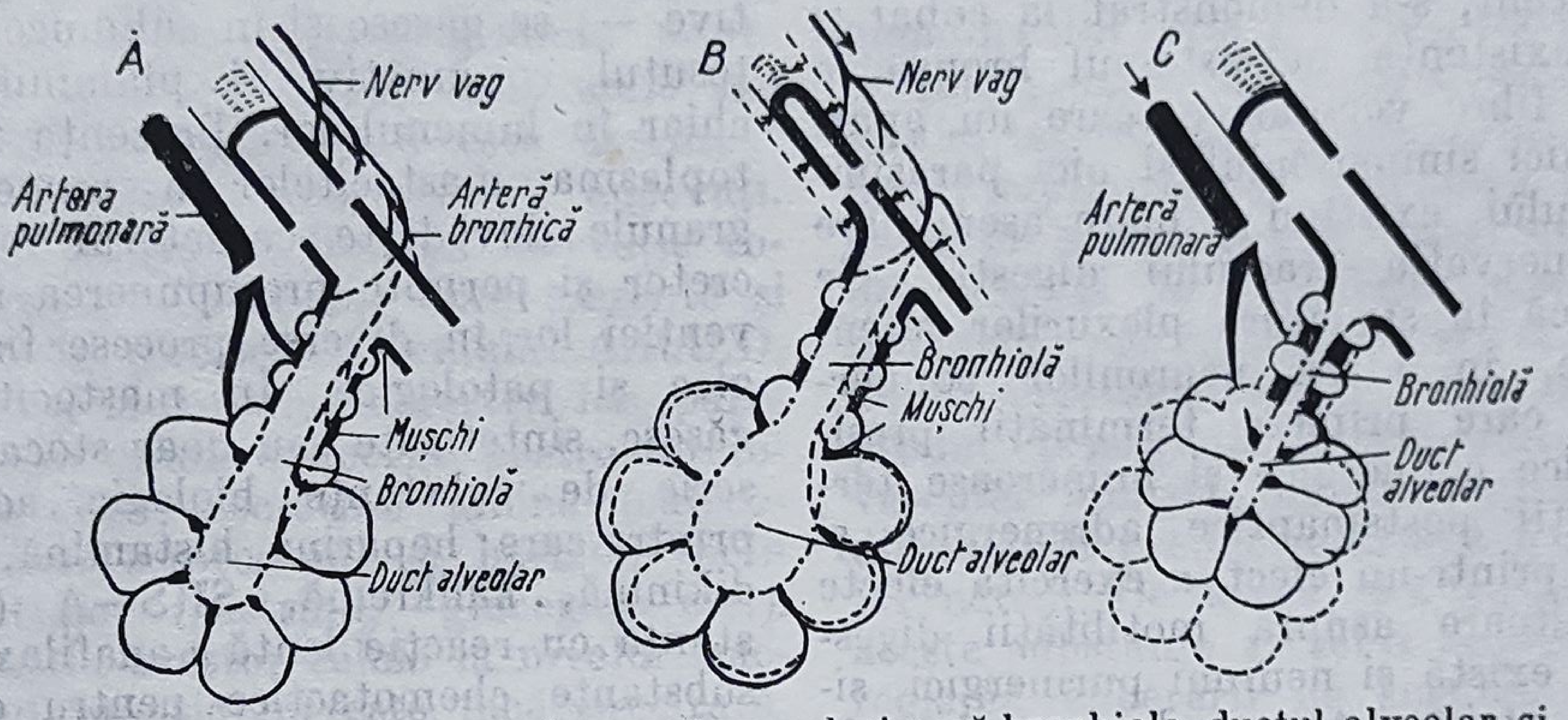


Fig. 56 — *A* — Artera pulmonară vascularizează bronhiola, ductul alveolar şi alveolele, iar artera bronşică vascularizează bronhiile, bronhiolele şi bronhiolele terminale. *B* — Stimularea fibrelor vagale contractă bronhiolele, măreşte rezistenţa căilor aerifere, diminuă spaţiul mort anatomic, dar măreşte volumul alveolelor şi CRF. *C* — Contracţia muşchiului neted din canalele alveolare diminuă volumul alveolelor şi CRF, dar modifică nesemnificativ spaţiul mort anatomic, dimensiunile bronhiolelor şi rezistenţa la fluxul de aer (reprodusă după Comroe, 1972).

modificări hemodinamice şi nervoase, efecte abolite de vagotomie. În sfîrşit, receptorii iritanţi, prezenţi între celulele epiteliale ale bronhiilor şi bronhiolelor, stimulaţi de diverse substanţe chimice (fum de ţigară, amoniac, fenildiguanid, histamină etc.), substanţe iritante particulate (talc, praf, microembolii pulmonare etc.) sau de inflaţia sau deflaţia puternică a plămînilor, determină hiperpnee şi bronhoconstricţie. Importanţa şi chiar existenţa receptorilor iritanţi este pusă la îndoială de unii autori (8), deoarece prin stimulare localizată sau aplicare locală de histamină se produc potenţiale de acţiune în fibrele vagale, efect care nu este provocat şi de acetilcolină, în timp ce atît histamina, cît şi acetilcolina, administrate prin inhalaţie, produc bronhoconstricţie (11); de asemenea, s-a con-

Acţiunea sistemului vegetativ simpatic asupra tonusului bronşic este încă nelămurită. Unii autori admit că simpaticul ar exercita efecte bronhodilatatoare primare, fie prin acţiune directă asupra β-receptorilor muşchiului neted bronşiolar, acţiune încă nedemonstrată, fie indirect prin intermediul α-receptorilor ganglionilor vagali (10). Pe baza unor rezultate obţinute la animale şi a faptului că la astmatici blocada β-receptorilor poate produce bronhoconstricţie s-a sugerat că hiperactivitatea bronşică a astmaticilor ar fi datorată blocării parţiale a β-receptorilor (13). Dar ipoteza nu poate fi acceptată, atît din cauza marilor diferenţe de inervaţie adrenergică a sistemului bronşic la diverse specii animale, cît şi pentru că nu se poate preciza dacă efectul β-blocantelor este datorat acţiunii directe asupra structurilor nervoase sau

este indus prin mediatorii circulanţi ai sistemului vegetativ. Cercetări efectuate pe muşchiul bronşic uman nu au putut evidenţia existenţa unei acţiuni directe prin inervaţia bronşică adrenergică (10).

Recent, s-a demonstrat la cobai şi om existenţa în sistemul bronşic a unor fibre vegetative, care nu aparţin nici simpaticului şi nici parasimpaticului, existînd o mare asemănare cu inervaţia tractului digestiv. Se ştie că în structura plexurilor mienterice, în afara neuronilor colinergici, care primesc terminaţii presinaptice colinergice şi numeroase terminaţii postsinaptice adrenergice şi care printr-un efect α exercită efecte inhibitoare asupra motilităţii digestive, există şi neuroni purinergici, situaţi strict intramural, controlaţi de fibre parasimpatice şi care exercită efecte relaxante, avînd ca mediatori nucleotide purinice (probabil ATP). Prezenţa unor plexuri nervoase similare în pereţii tractului bronşic şi asemănările dintre structurile ganglionilor prezenţi în tubul digestiv şi peretele bronşic permit presupunerea că un sistem nonadrenergic (purinergic) ar acţiona şi în reglarea nervoasă a tonusului bronşic, exercitînd efect relaxant, dar problema este încă insuficient studiată (8).

În afara reglării neurovegetative a tonusului bronşic, există şi o reglare umorală exercitată de anumite substanţe chimice, care acţionează asupra musculaturii bronşice fie direct, fie prin stimularea ganglionilor vegetativi, prin eliberarea unor mediatori sau prin stimularea sau blocarea situsurilor de recepţie ale fibrelor postganglionare. Unele din aceste substanţe active sînt „mediatori primari", eliberaţi de anumite elemente celulare situate în peretele bronşic (mastocite, celule ale sistemului A.P.U.D. şi corpii neuroepiteliali), altele de către terminaţiile nervoase vegetative intraparietale, iar altele sînt „mediatori secundari" eliberaţi sau sintetizaţi sub efectul mediatorilor primari.

Mastocitele, derivate din mastoblaşti — celule mezenchimale primitive —, se găsesc şi în submucoasa şi ţesutul conjunctiv al plămînilor şi chiar în lumenul lor. Prezenţa în citoplasma mastocitelor a numeroase granule dovedeşte caracterul lor secretor şi permite presupunerea intervenţiei lor în diverse procese fiziologice şi patologice. În mastocite se găsesc, sintetizate sau doar stocate, o serie de substanţe biologic active, printre care: heparină, histamină, bradikinină, kalikreină, SRS—A (substanţă cu reacţie lentă a anafilaxiei), substanţe chemotactice pentru eozinofile (ECF—A—factorul chemostatic pentru eozinofile al anafilaxiei) şi pentru neutrofile (NCF—A — factorul chemotactic pentru neutrofile al anafilaxiei), dopamină, serotonină, enzime proteolitice etc. Aceste variate substanţe pot influenţa tonusul bronşic, atît direct, cît şi indirect, prin stimularea terminaţiilor vagale (histamina). Constituenţii biochimici ai mastocitelor de om nu sînt cunoscuţi dar, pe baza activităţii acestor celule *in vivo* şi *in vitro*, s-a admis participarea lor în patogenia astmului bronşic şi a altor manifestări de hipersensibilizare imediată (tipul I).

Celulele sistemului A.P.U.D.—F.I.F. (*Amine Precursor Uptake* — DOPA, 5-hidroxitriptofan — *Decarboxilation* — prezenţa unei aminoaciddecarboxilaze —; *Formalin Induced Fluorescence)*, descoperite şi studiate iniţial la nivelul tractului digestiv, au fost evidenţiate şi în arborele bronşic, fiind diseminate în epiteliul bronşic mai ales la bifurcaţii, iar în căile intrapulmonare fiind grupate în structurile denumite corpi neuroepiteliali. (9) Celulele sistemului A.P.U.D. derivă din celulele suşă neuroectodermi-

ce situate în creasta neurală, care au colonizat eboşele bronşice, digestive şi tiroidiene, au mare afinitate pentru sărurile de argint (celule argirofile) şi un aspect morfologic similar celulelor endocrine. La polul bazal al acestor celule există granule secretorii, cu un conţinut mai mult sau mai puţin dens, care este descărcat sub acţiunea unor stimuli adecvaţi. Corpii neuroepiteliali au inervaţie colinergică şi probabil fibre aferente şi eferente. Celulele sistemului A.P.U.D. la nivelul tubului digestiv fac parte din sistemul endocrin gastro-entero-pancreatic, secretînd amine (catecolamine, serotonină) şi hormoni polipeptidici (gastrină, glucagon etc.). Funcţia acestor celule la nivelul tractului bronşic nu este încă precizată, dar s-a sugerat că ar secreta de asemenea amine cu influenţă asupra circulaţiei pulmonare şi tonusului bronşic, după cum s-a emis şi ipoteza că ar funcţiona ca receptori ai hipoxiei (6).

Dintre mediatorii primari care ar fi eliberaţi local, o atenţie deosebită au primit mai ales mediatorii sistemului vegetativ, acetilcolina, substanţele parasimpaticomimetice şi anticolinesterazicele fiind bronhoconftrictoare, iar izoproterenolul, epinesrina şi norepinefrina avînd efect relaxant asupra musculaturii bronşice. Histamina exercită atît efecte directe asupra musculaturii bronşice, cît şi indirecte prin stimulare vagală. Cercetări mai recente efectuate asupra muşchiului bronşic izolat au precizat că histamina produce efecte opuse, în funcţie de tipul de receptor asupra căruia acţionează: stimularea receptorilor H_1 provoacă bronhoconstricţie, iar stimularea receptorilor H_2, bronhodilataţie, ambele tipuri de receptori, evidenţiaţi la animal, fiind probabil prezenţi şi la om (4). Microemboliile pulmonare acţionează prin eliberarea de histamină, care provoacă închiderea canalului alveolar (3).

Prostaglandinele se pare, de asemenea, că ar participa la reglarea tonusului bronşic. Plămînii deţin un rol important în sinteza şi stocarea unor prostaglandine, conţinînd cantităţi abundente în special de prostaglandine din seria F, care probabil că, obişnuit, exercită importante acţiuni locale, iar în anumite condiţii (anafilaxie, supradistensie mecanică pulmonară, embolism şi edem pulmonar) se descarcă şi în circulaţia sistemică, producînd efecte caracteristice. În general, prostaglandinele din seria F produc constricţia muşchiului neted vascular bronşic, iar prostaglandinele din seria E produc relaxarea muşchiului neted. De aceea, s-a sugerat că aceste substanţe ar servi împreună la reglarea eliberării de mediatori primari cu acţiune asupra tonusului bronşic (8).

S-a mai susţinut că cAMP şi cGMP ar constitui un cuplu antagonist de mediatori secundari — controlaţi de mediatorii vegetativi şi de mediatorii primari —, care intervin în reglarea tonusului bronşic, cAMP producînd bronhodilataţie iar cGMP bronhoconstricţie, dar acţiunile şi interrelaţiile acestor două substanţe sînt încă insuficient lămurite. Deocamdată este bine stabilit doar că cAMP exercită efect relaxant prin influenţarea distribuţiei Ca^{2+} intracelular, iar cGMP probabil că acţionează ca un factor inhibitor al bronhoconstricţiei indusă hormonal (12).

Datele menţionate anterior duc la concluzia că, în condiţii fiziologice, funcţia musculaturii bronşice, al cărui tonus este reglat prin mecanisme complexe vegetative şi umorale, sistemice şi locale, încă insuficient elucidate, constă în a menţine un echilibru optim între volumul spaţiului mort anatomic, nivelul travaliului respirator, inegalitatea distribuţiei ventilaţiei şi stabilitatea la compresiuni, respiraţie forţată şi tuse (8).

Bibliografie selectivă

1. BLECKER E. R., COTTON D. J., FISCHER S. P., GOLD W. M., NADEL J. A. — *Amer. Rev. resp. Dir.*, 1975, *3*, 934.
2. BOUHUYS A., VAN DE WOESTIJNE K. P. — *J. appl. Physiol.*, 1971, 30, 670.
3. COMROE J. H. — Physiologie de la respiration, ed. a II-a, Masson et Cie., Paris, 1972, p. 127.
4. EYRE P. — In „Asthma — Physiology, Immunopharmacology and Treatment“ (sub red. Lichtenstein L. M., Ansten K. F.), Academic Press, New York, 1977, vol. II, p. 169.
5. GOLD W.M. — In „Asthm — Physiology, Immunopnarmacology and Treatment“ (sub red. *Lichtenstein L.M., Ansten K. F.)*, Academic Press, New York, 1973, p. 171.
6. LANWERYNS J. M., COKELAERE M., THEUNYNCK P. — Z. Zellforsch., 1972, 135, 569.
7. MATH A.A., HEDQUIST P., STRANDBERG K., LESLIE C.A. — *New Engl. J. Med.*, 1977, 296, 910.
8. MEIER-SYDOW J., GONSIOR E. — *Triangle* (En.), 1978, 3—4, 97.
9. MINAIRE Y., LAMBERT R. — Physiologie humaine. La digestion, Simép Editions, Villeurbanne, 1976.
10. RICHARDSON J.B. — In: „Asthma — Physiology, Immunopharmacology and Treatment“ (sub red. *Lichtenstein L. M., Ansten K.F.)*, Academic Press, New York, 1977, vol. II, p. 237.
11. SAMPRON S.R. — *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1977, *115*, 6, 107.
12. SCHULTZ G. — In: „Asthma — Physiology, Immunopharmacology and Treatment“ (sub red. *Lichtenstein L. M., Ansten K. R.*), Academic Press, New York, 1977, vol. II, p. 77.
13. SZENTIVANYI A. — *J. Allergy*, 1968, 42, 203.
14. WIDDICOMBE J. G. — *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1977, *115*, 6, 99.

TRANSPORTUL GAZELOR ÎN SÎNGE

Schimburile gazoase de la nivel pulmonar furnizează O_2 necesar diverselor activităţi metabolice celulare şi elimină CO_2 rezultat în urma acestor activităţi. Transportul gazelor de la plămîni la celule şi invers se efectuează de către sînge, atît sub formă de soluţie plasmatică, cît şi sub forma unor combinaţii chimice labile. Un rol deosebit de important în transportul sanguin al gazelor îl deţine hemoglobina (Hb) — pigment respirator remarcabil de bine adaptat pentru funcţiile sale (24).

Hemoglobina este o proteină globulară, cu greutate moleculară 64 500, constituită dintr-o parte proteică (globina) şi o parte prostetică (hemul). Globina este o proteină cu caracter bazic aparţinînd grupului histonelor, formată din 4 lanţuri polipeptidice, a căror secvenţă caracterizează diversele tipuri de Hb. Astfel, hemoglobina adultului (HbA) conţine 2 lanţuri α formate din cîte 141 rezidii de aminoacizi şi 2 lanţuri β formate din cîte 146 rezidii de aminoacizi, avînd deci o structură $\alpha_2\beta_2$. Cele 4 lanţuri polipeptidice, răsucite de mai multe ori, sînt situate simetric într-o structură moleculară asemănătoare unui coşuleţ, în care grupările hem se află spre suprafaţa moleculei, fiind astfel mai accesibile pentru O_2. Menţinerea formei moleculare se datorează legăturilor intracatenare şi intercatenare stabilite, în primul rînd, între unităţile diferite $\alpha_1\beta_1$ şi $\alpha_1\beta_2$. Fiecare lanţ polipeptidic este legat de o moleculă de hem prin intermediul grupării imidazolice a histidinei din poziţiile 87 şi 58 pentru lanţurile α şi 92 şi 63 pentru lanţurile β, existînd însă şi alte legături (polare, saline, Van der Waals). Hemul este o metaloporfirină formată din 4 nuclei pirolici legaţi de un atom central de fier bivalent (Fe^{2+}). În molecula de Hb, fierul, prezent în proporţie de 0,34% (9) [0,36 după alţi autori (27)], se află sub formă hexavalentă, avînd 4 valenţe legate de moleculele pirolice, una de grupul imidazolic al histidinei din lanţul polipeptidic şi o valenţă liberă, care poate lega O_2, CO sau alte substanţe. Hemul are o compoziţie constantă în toate tipurile de Hb, necunoscîndu-se alterări structurale determinate genetic (22).

Hemoglobina se află sub 2 conformaţii structurale şi anume: forma deoxi, prezentă cînd situsurile de combinaţie nu au fixat O_2 (hemoglobina redusă) şi forma oxi cînd au fixat O_2 (oxihemoglobina). Schimbarea din forma deoxi în forma oxi nu se ştie cînd are loc, dar se pare că necesită combinarea cu O_2 a cel puţin 2 din cei 4 atomi de fier şi se evidenţiază prin modificări dimensionale, molecula contractîndu-se cînd a fixat O_2 şi expandîndu-se cînd este lipsită de O_2 (20). Modificări structurale ale moleculei de Hb mai produc CO_2, H^+ şi anumiţi fosfaţi organici, în special 2,3-difosfogliceratul (DPG).

Structura aminoacidică a lanțurilor polipeptidice a permis izolarea unui mare număr de tipuri de Hb, unele fiziologice, cele mai multe patologice, consecințe ale unor „erori înnăscute" în structura genelor care controlează sinteza lanțurilor. Hemoglobinele fiziologice conțin 5 tipuri de lanțuri polipeptidice (α, β, γ, δ, ε), a căror secvență aminoacidică este cunoscută, cu excepția lanțului ε. În sîngele adultului, în afara HbA, se află într-o proporție de 2—3% HbA_2, constituită dintr-o pereche de lanțuri α și o pereche de lanțuri δ, care sînt formate tot din cîte 146 rezidii de aminoacizi, ca și lanțurile β, dar diferă de acestea la nivelul a 10 aminoacizi. Unii autori consideră HbA_2 ca reprezentînd o hemoglobină provenită din HbA în cursul procesului de îmbătrînire a eritrocitului (22). O altă hemoglobină fiziologică este cea fetală (HbF), care constituie la naștere pînă la 75% din totalul Hb și este apoi înlocuită aproape în întregime pînă la sfîrșitul primului an, dar în unele tipuri severe de anemie persistă toată viața. HbF este constituită dintr-o pereche de lanțuri α și o pereche de lanțuri γ, care, deși au același număr de aminoacizi ca și lanțurile β, diferă de acestea în privința a 37 aminoacizi. Această structură ($\alpha_2\gamma_2$) conferă HbF o afinitate crescută pentru O_2 comparativ cu HbA, facilitînd transferul placentar de O_2 din circulația maternă în cea fetală. În sîngele embrionilor se mai găsesc Hb Gower 1 și Gower 2, în care lanțurile β sînt înlocuite cu lanțuri ε. Aceste Hb embrionare dispar la sfîrșitul primului trimestru, fiind înlocuite de HbF.

Descoperirea de către Linus Pauling a anomaliei genetice caracteristică hemoglobinei din siclemie (Hb S) și anume substituirea valinei din poziția 6 în lanțurile β cu acid glutamic, a generat studii intensive asupra structurii hemoglobinei, care au dus la descoperirea a peste 350 hemoglobine cu structură diferită de aceea a HbA (21). Cele mai multe Hb anormale sînt rezultatul substituirii unui singur aminoacid într-o pereche de lanțuri polipeptidice ale globinei (mutație de tip punctiform), altele a unei *crossing-over* inegal între 2 locusuri învecinate, a unei deleții sau a asamblării greșite a unor lanțuri polipeptidice normale (19). Aceste diverse hemoglobine anormale diferă de HbA prin proprietățile lor electroforetice și imunologice, dar numai 12 au afinități modificate pentru O_2, din cauză că schimbarea conformației lor afectează interacțiunea dintre lanțuri și capacitatea de a lega DPG. Astfel, uneori afinitatea pentru O_2 este diminuată, din cauză că o parte din fierul hemului este oxidată în methemoglobină (HbM), sau pentru că forma deoxi este mai puțin stabilă (HbS), iar alteori afinitatea pentru O_2 este crescută, probabil, din cauza scăderii capacității de a lega DPG (HbH).

Transportul O_2

De îndată ce O_2 a străbătut bariera alveolo-capilară și a ajuns în sînge, o parte se dizolvă fizic în apa plasmatică și cea mai mare parte, din cauza gradientului tensiunii O_2 dintre plasmă și eritrocite, străbate membrana eritrocitară, combinîndu-se chimic cu Hb.

Forma dizolvată fizic

Forma dizolvată fizic reprezintă, în condiții fiziologice, doar aproximativ 1% din cantitatea totală de O_2 transportată de sînge, dar din punct de vedere funcțional este forma cea mai importantă, deoarece se află în schim-

buri directe cu lichidele interstiţiale şi, prin acestea, cu celulele. Cantitatea de O_2 dizolvată în plasmă este direct proporţională cu P_{AO_2} deoarece, conform legii lui Henry, cantitatea de gaz dizolvată într-un lichid, la temperaturi constante, este proporţională cu presiunea lui parţială în faza gazoasă.

Solubilitatea O_2 se exprimă prin relaţia:

$$Co_2 = ao_2 \cdot Po_2$$

în care

Co_2 reprezintă concentraţia O_2 în soluţie apoasă,
Po_2 tensiunea O_2 şi
ao_2 o constantă caracteristică O_2.

Dacă se exprimă Co_2 în ml/ml de soluţie şi Po_2 în mm Hg, atunci ao_2 reprezintă coeficientul de solubilitate al O_2 şi se exprimă în ml O_2 gaz/ml de apă/mm Hg.

Coeficientul de solubilitate al O_2, la 38° şi Pao_2 de aproximativ 95 mm Hg, este de 0,29 vol./100 ml sînge. Dacă subiectul respiră O_2 pur la presiunea de o atmosferă, P_{AO_2} creşte spre un maximum teoretic de 673 mm Hg, Pao_2 depăşeşte 600 mm Hg şi cantitatea de O_2 dizolvat creşte la 2 vol./100 ml; dacă se respiră în camere hiperbare O_2 pur la 2 atmosfere, P_{AO_2} creşte la 1 520 mm Hg şi cantitatea de O_2 dizolvat la 4,3 ml/100 ml sînge, iar la o presiune de 3 atmosfere P_{AO_2} ajunge la aproximativ 2 000 mm Hg şi cantitatea de O_2 dizolvat la 6 ml/100 ml sînge. Cantitatea de O_2 dizolvată în aceste condiţii în plasmă ar putea satisface necesităţile metabolice ale unui adult în repaus, dacă nu ar interveni efectele toxice ale oxigenării hiperbare, care limitează utilizarea medicală a hiperbarismului.

Temperatura nu reprezintă, în condiţii fiziologice, pentru homeoterme un factor cu influenţe semnificative asupra cantităţii de O_2 dizolvată în plasmă, dar poate căpăta importanţă în stările febrile şi hipometabolice (hipotermie şi hibernare). Astfel, la o presiune de 760 mm Hg, la 38°, sîngele conţine, sub formă dizolvată, 2,32 vol. O_2/100 ml, iar la 22°, în aceleaşi condiţii presionale, 3,29 vol. O_2/100 ml (11).

Forma combinată cu Hb

Forma combinată cu Hb reprezintă 95% din cantitatea totală de O_2 transportată de sîngele arterial la subiectul în repaus, iar în condiţii de efort fizic poate ajunge pînă la 99%. Datorită fierului bivalent pe care îl conţine, hemoglobina se combină foarte rapid (mai puţin de 0,1 sec.) cu O_2, fiecare din cei 4 atomi de Fe^{2+} ai grupărilor hem putînd fixa o moleculă de O_2. Combinaţia O_2 cu fierul hemoglobinei este considerată ca o legătură covalentă, cuprinzînd un transfer redus de sarcini electrice, fapt care contribuie la reversibilitatea rapidă a reacţiei (15). Fixarea şi transportul O_2 de către Hb au loc fără intervenţia vreunui mecanism enzimatic şi fără modificări ale valenţei fierului, fiind deci o oxigenare şi nu o oxidare, spre deosebire de citocromi — alţi pigmenţi cu fier — la care schimbarea din forma redusă în cea oxidată este realizată enzimatic şi asociată cu modificarea valenţei fierului. În cazul Hb, oxidarea fierului feros (Fe^{2+}) în fier feric (Fe^{3+}), sub influenţa unor substanţe chimice sau a unor droguri (nitriţi, sulfamide, acetanilidă etc.), generează methemoglobină, care nu mai fixează O_2 şi, deci, nu mai este un transportor de O_2. Acelaşi defect este prezent şi în deficitul congenital de methemoglobinreductază, sistem enzimatic eritrocitar necesar pentru menţinerea fierului hemoglobinic în stare feroasă.

Conform legii lui Avogadro, care stabileşte că volume egale de gaze diferite, la aceeaşi temperatură şi presiune, conţin acelaşi număr de molecule, s-a calculat că 1 g Hb se poate combina cu 1,34 ml O_2 (STPD), iar după alţi

autori, care admit proporţii puţin diferite ale fierului în molecula de Hb, cu 1,36 (24) sau 1,39 (27). Ca urmare, 100 ml sînge cu un conţinut mediu de 15 g Hb (14 g la femei şi 16 g la bărbaţi) pot transporta sub formă de oxihemoglobină 20,1 ml O_2 sau, după valorile autorilor menţionaţi, 20,4 şi, respectiv, 20,8 ml O_2/100 ml. Adeseori, afinitatea dintre O_2 şi Hb se exprimă în mod convenţional prin valoarea P5o, care exprimă Po_2 la care cantitatea de Hb aptă a se combina cu O_2 este semisaturată, în condiţii standard de temperatură (37°) şi pH (7,40). În sîngele uman, P5o are valori normale de 26,6 mm Hg, dar s-au observat mari variaţii atît la subiecţi normali, cît şi în diverse stări patologice (20).

Activitatea normală celulară necesită atît o anumită presiune parţială de O_2 în sîngele capilar, care, datorită gradientului cu tensiunea intracelulară a O_2, asigură difuziunea transmembranală a O_2 în celule, cît şi un anumit conţinut de O_2, care condiţionează cantitatea de O_2 ce poate fi cedată ţesuturilor fără a se produce modificări semnificative ale Po_2. Presiunea parţială a O_2 în sîngele arterial (Pao_2) depinde liniar de presiunea parţială a O_2 din aerul alveolar (PAo_2), iar cantitatea de O_2 care poate fi cedată ţesuturilor este în funcţie de capacitatea de O_2 şi de saturaţia Hb cu O_2.

Capacitatea de O_2 exprimă cantitatea maximă de O_2 care poate fi combinată cu Hb activă (aptă chimic de a se combina cu O_2) şi este definită de cantitatea de O_2 combinată cu Hb la o Po_2 de 150 mm Hg, la Pco_2 de 40 mm Hg şi la temperatura de 38°C. Capacitatea de O_2 depinde în primul rînd de cantitatea de Hb prezentă în sînge şi apoi de diverşi factori care modifică afinitatea Hb pentru O_2.

Saturaţia Hb în O_2 se calculează procentual din relaţia:

$$So_2\% = \frac{O_2 \text{ combinat cu Hb}}{\text{capacitatea de } O_2} \cdot 100$$

şi este de aproximativ 97,5% pentru sîngele arterial la o PAo_2 de 100 mm Hg din cauza contaminării cu sîngele venos care scurtcircuitează plămînii (şuntul fiziologic), şi de aproximativ 75% pentru sîngele venos amestecat cu o $P\bar{v}o_2$ de 47 mm Hg (valoare medie, deoarece sîngele sinusului coronarian are $P\bar{v}o_2$ de 22 mm Hg, sîngele drenat din muşchii în activitate sub 5 mm Hg etc.). Hb neoxigenată avînd o culoare mult mai închisă comparativ cu oxihemoglobina, creşterea conţinutului de Hb redusă peste 5 g/100 ml sînge determină cianoză — o coloraţie albăstruie a pielii şi mucoaselor — modificare care se instalează cînd saturaţia în O_2 a sîngelui arterial (cu conţinut normal de Hb) a scăzut sub 83%. De aceea, un poliglobulic poate face cu uşurinţă cianoză, în timp ce un anemic face foarte greu sau chiar deloc, în funcţie de gradul scăderii Hb sanguine (fig. 57).

La o saturaţie în O_2 de 97,5%, sîngele arterial conţine aproximativ 19,8 ml O_2/100 ml, din care 19,5 ml combinat cu Hb şi 0,3 ml dizolvat în plasmă, iar sîngele venos în repaus, la o saturaţie de 75%, conţine un total de 15,2 ml O_2/100 ml, rezultînd o diferenţă arterio-venoasă, sau cu alte cuvinte o cantitate de O_2 eliberată ţesuturilor de 4,6 ml O_2/100 ml sînge.

La un debit cardiac de aproximativ 5 l/minut, această diferenţă a-v denotă că sîngele furnizează ţesuturilor în repaus aproximativ 250 ml O_2/minut, deci, aproximativ 1/4 — 1/5 din cantitatea totală de O_2 cu care este încărcat.

Curba de echilibru (de disociere) a oxihemoglobinei

Reacţiile chimice reversibile dintre O_2 şi Hb sînt definite prin curba de echilibru a oxihemoglobinei (curba de disociere), care se referă la procentul de

saturare a Hb cu O_2. Expunerea unei anumite cantități de sînge total într-o serie de flacoane de sticlă (tonometre) la amestecuri gazoase în care Pco_2 este constant (40 mm Hg), iar Po_2 variază de la 10—100 mm Hg, după stabilirea unui echilibru între gaz și sînge, arată că diversele probe au fixat cantități diferite de O_2. După scăderea cantității de O_2 dizolvată în plasmă și în componenta apoasă eritrocitară din cantitatea totală de O_2 fixat de sîngele din diversele flacoane, se obține cantitatea de O_2 combinată chimic cu Hb. Înscriind pe un sistem de coordonate procentul de saturație a Hb cu O_2 și Po_2 se obține curba de echilibru a oxihemoglobinei, avînd o formă sigmoidă, cu o pantă abruptă între Po_2 de 10 și 50 mm Hg și o parte aproape plată între Po_2 de 70 și 100 mm Hg (fig. 57). Forma sigmoidă a curbei de echilibru a oxihemoglobinei este datorată faptului că atît fixarea, cît și eliberarea O_2 de către Hb nu se fac simultan de toți cei 4 atomi de fier ai moleculei, ci succesiv, putînd fi reprezentate astfel:

$$Hb_4 + O_2 \rightleftharpoons Hb_4O_2$$
$$Hb_4O_2 + O_2 \rightleftharpoons Hb_4O_4$$
$$Hb_4O_4 + O_2 \rightleftharpoons Hb_4O_6$$
$$Hb_4O_6 + O_2 \rightleftharpoons Hb_4O_8$$

Combinarea primului hem cu O_2 mărește afinitatea pentru O_2 a celui de al doilea hem și așa mai departe, afinitatea celui de al 4-lea hem fiind de 125 de ori mai mare decît în primele 3 reacții. Saturația în proporție de 75% a Hb nu înseamnă deci că 75% din moleculele de Hb ale sîngelui se găsesc în forma oxi, ci că 3 din cei 4 atomi de Fe^{2+} ai fiecărei molecule sînt legați de O_2.

Forma și înălțimea curbei de echilibru a oxihemoglobinei depind de

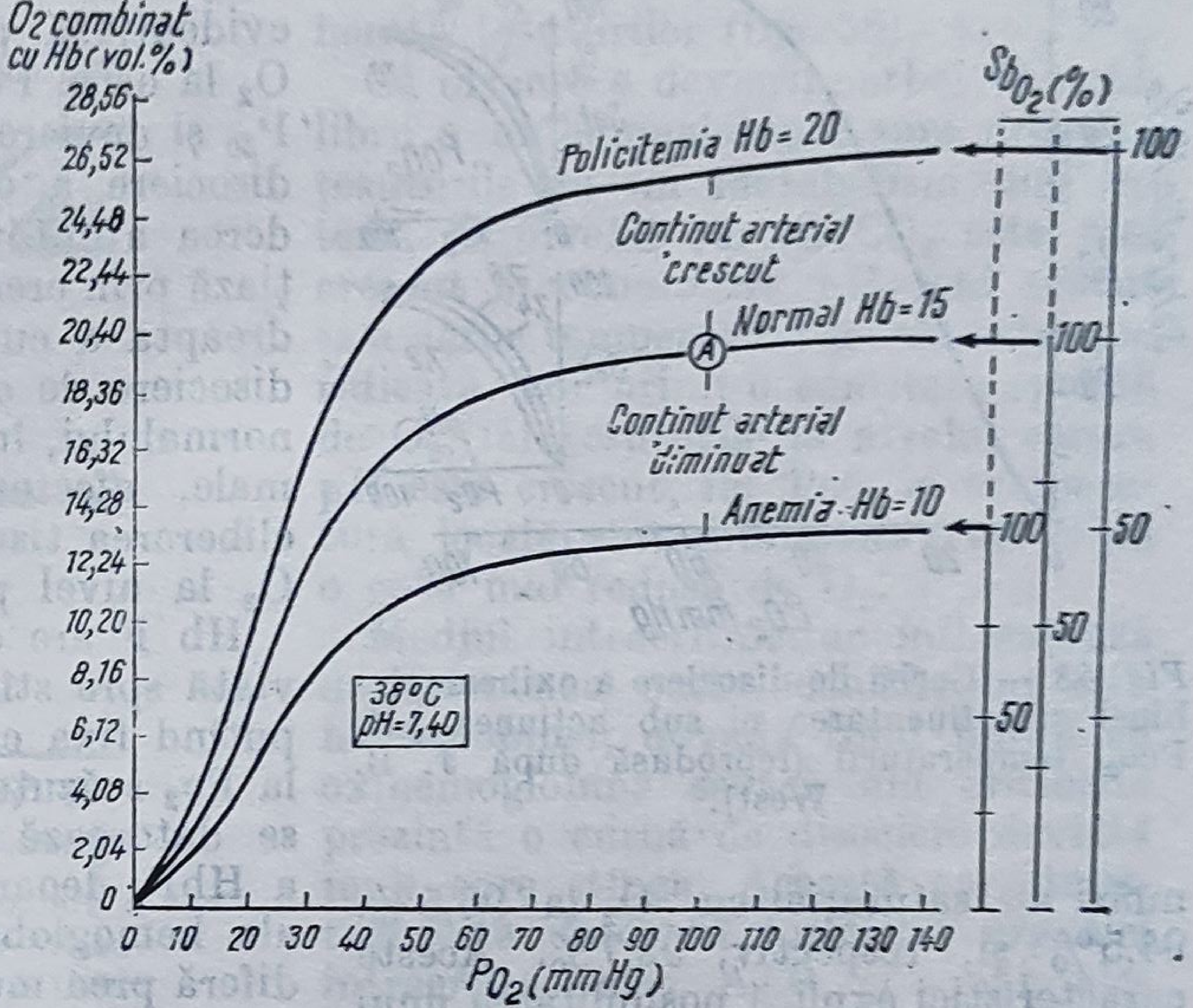


Fig. 57 — Curba de disociere a oxihemoglobinei la anemici și poliglobulici (reprodusă după B. N. Slonim și L. H. Hamilton).

proprietățile Hb. Sîngele arterial, normal avînd o saturație de O_2 de 97,5% și capacitatea de a fixa 20 ml O_2/100 ml, conține 19,5 ml O_2 combinat chimic cu Hb, o cantitate de 65 de ori mai mare comparativ cu cea de O_2 dizolvat fizic în plasmă. La Po_2 mai mari de 100 mm Hg cantitatea suplimentară de O_2 pe care o poate fixa Hb este minimă; astfel, creșterea Po_2 de la 100 la 250 mm Hg mărește saturația în O_2 numai cu 2,5%, iar cantitatea de O_2 combinată cu Hb crește doar cu 0,5 ml/100 ml sînge. Scăderile Po_2 între 100 și 70 mm Hg provoacă de asemenea variații minime ale cantității de O_2 fixată de Hb, corespunzînd părții aproape plate a curbei; astfel scăderile Po_2 la 90, 80 sau 70 mm Hg sînt urmate de dimi-

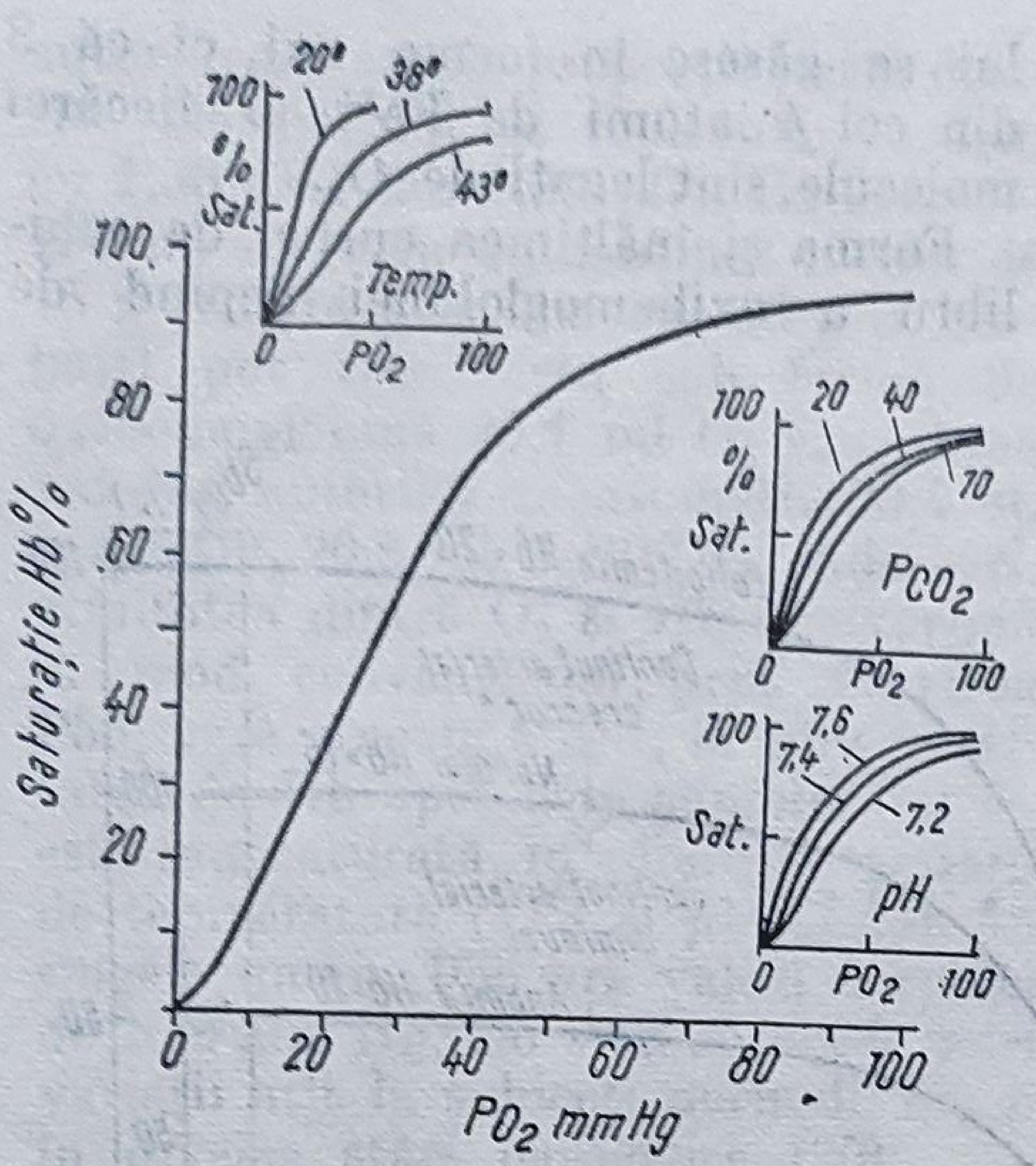


Fig. 58 — Curba de disociere a oxihemoglobinei și influențarea ei sub acțiunea pH, Pco_2, temperaturii (reprodusă după J. B. West).

nuări ale saturației cu O_2 la 96,5%, 94,5% și, respectiv, 92,7%. Aceste caracteristici explică posibilitatea unui aport satisfăcător de O_2 la nivel tisular în prezența unor presiuni scăzute de O_2 în aerul inspirat (altitudine) sau în cazul unor afecțiuni respiratorii sau pulmonare care diminuă PAo_2 pînă la 70 mm Hg. Segmentul abrupt al curbei de disociere, corespunzînd unor valori ale Po_2 între 10 și 40 mm Hg — presiuni asemănătoare celor din țesuturile cu metabolism foarte activ — este caracterizat prin diminuări mari ale cantității de O_2 fixată de Hb; astfel la o Po_2 de 40 mm Hg, Hb este saturată în proporție de 75%, la o Po_2 de 20 mm Hg numai de 35% și la Po_2 de 10 mm Hg numai de 13%. Din aceste date reiese că segmentul superior, turtit, al curbei protejează organismul, permițînd sîngelui să se încarce cu O_2 în condițiile unor diminuări importante ale Po_2, iar segmentele mijlocii și inferioare protejează țesuturile, făcînd posibilă extragerea unor cantități ridicate de O_2 din sînge pentru scăderi relativ mici ale Po_2.

Afinitatea pentru O_2 a diverselor tipuri de Hb este variabilă și poate fi influențată de o serie de factori. Creșterea afinității Hb pentru O_2 se evidențiază prin intensificarea fixării O_2 la orice Po_2, relevată prin scăderea P_{50} și devierea spre stînga a curbei de disociere a oxihemoglobinei, iar scăderea afinității pentru O_2 se evidențiază prin creșterea P_{50} și devierea spre dreapta a curbei. Devierile curbei de disociere de o parte sau de cealaltă a normalului, în condițiile unei Po_2 normale, afectează mult mai puternic eliberarea tisulară de O_2 decît fixarea O_2 la nivel pulmonar.

Hb F are o curbă de disociere deviată spre stînga față de curba HbA, putînd fixa cantități mai mari de O_2 la Po_2 scăzute. Această proprietate nu se datorează atît structurii specifice a HbF, deoarece curbele de echilibru ale hemoglobinelor A și F pure nu diferă prea mult, cît mai degrabă anumitor caracteristice ale mediului eritrocitar și mai ales conținutului crescut de DPG. Dacă se examinează panta curbei de disociere a oxihemoglobinei se constată că, deși Po_2 în sîngele ombilical arterial și venos este comparativ scăzută, atît sîngele venos, cît și cel arterial al fătului conțin mai mult O_2 decît sîngele matern la aceeași Po_2. Dar, cu toate că este mai saturată cu O_2 la nivel placentar, Hb fetală eliberează mai puțin O_2 țesuturilor, din cauza devierii spre stînga a curbei de disociere a oxihemoglobinei (fig. 59).

Poziția curbei de disociere a oxihemoglobinei poate fi influențată de o serie de factori extra- sau intraeritrocitari, printre care mai importanți sînt: pH, Pco_2, temperatura (13).

Scăderea pH deviază spre dreapta curba de disociere — efectul Bohr —, devierea fiind mult mai importantă la Po_2 cuprinse între 20 și 50 mm Hg și mai redusă la Po_2 de 100 sau 90

mm Hg (Fig. 58). Urmarea este că sîngele mai acid va fixa o cantitate de O_2 aproape normală în capilarele pulmonare, dar va elibera o cantitate crescută de O_2 la nivel tisular. De

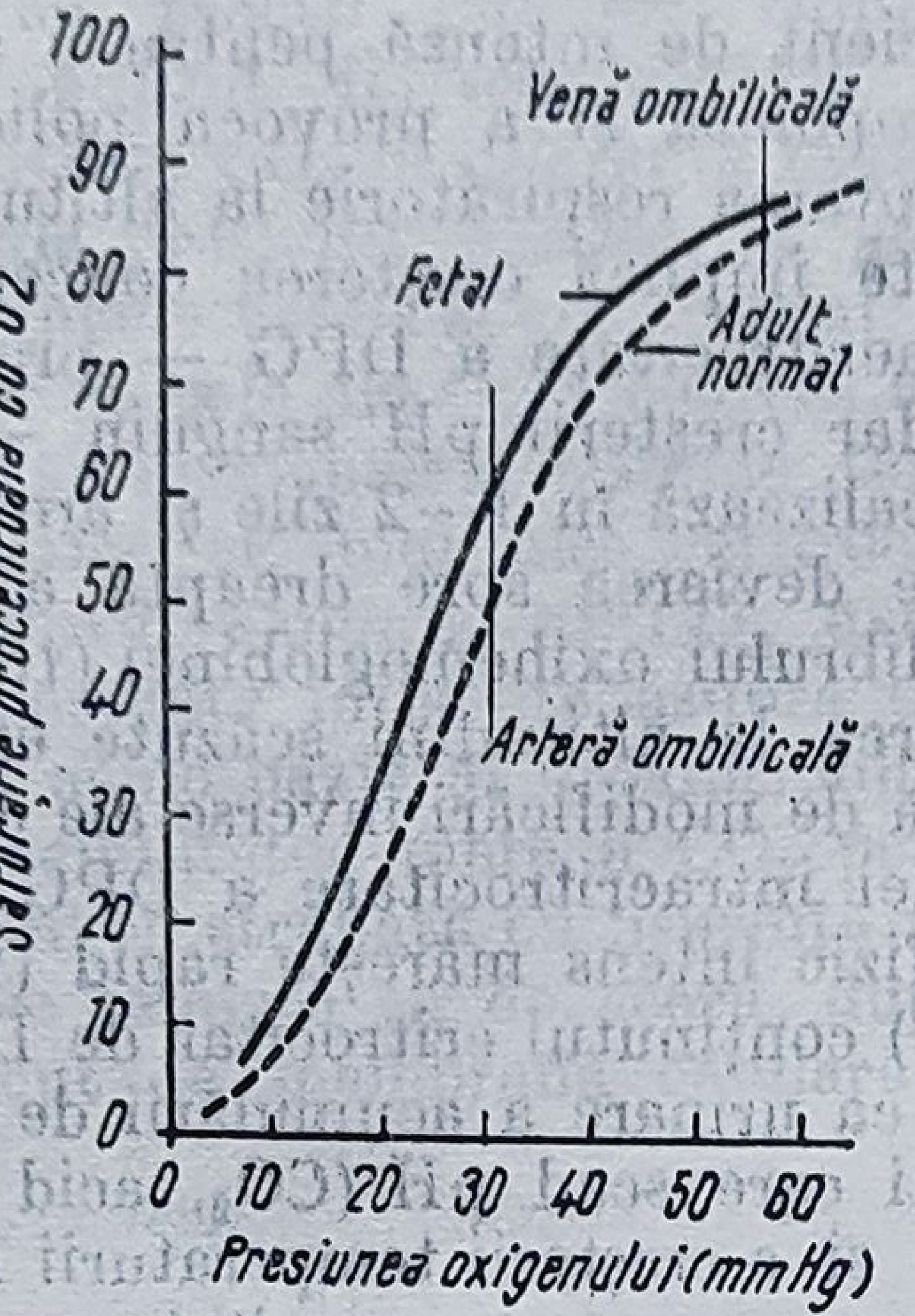


Fig. 59 — Curba de disociere a oxihemoglobinei F (linie întreagă) şi a oxihemoglobinei A (linie întreruptă) (reprodusă după B. N. Slonim şi L. H. Hamilton).

exemplu, la o Po_2 de 30 mm Hg şi pH 7,4, Hb conservă 58% din cantitatea de O_2 pe care a fixat-o, în timp ce la aceeaşi Po_2 dar la pH 7,2 păstrează numai 45%. Efectul Bohr este datorat atît faptului că deoxihemoglobina leagă mai activ H^+, cît şi combinării chimice a CO_2 cu Hb şi formării de compuşi carbaminici, care diminuă afinitatea Hb pentru O_2. Rezultă că mecanismele prin care Hb intervine în fixarea şi eliberarea O_2 şi CO_2 se potenţează reciproc, atît la nivelul plămînilor, cît şi al ţesuturilor. Devierea spre dreapta a curbei sub influenţa creşterii Pco_2 este răspunzătoare, la nivel tisular, de o desaturare suplimentară a Hb de 1—2%, faţă de cea datorată scăderii Po_2 (fig. 58).

Creşterea temperaturii sîngelui deviază de asemenea spre dreapta curba de disociere, scăzînd deci afinitatea Hb pentru O_2; astfel, creşterea temperaturii sîngelui de la 38° la 43°, deşi nu modifică semnificativ cantitatea de O_2 fixată de Hb în capilarele pulmonare, măreşte cantitatea de O_2 eliberată ţesuturilor (fig. 58).

Ca urmare a devierii curbei de echilibru a oxihemoglobinei spre dreapta, ţesuturile cu un metabolism mai intens, la nivelul cărora CO_2 este mai crescut şi consecutiv pH mai scăzut şi a căror temperatură locală este mai ridicată, vor primi o cantitate sporită de O_2, iar ţesuturile la nivelul cărora pH este crescut, iar Pco_2 şi temperatura locală sînt diminuate vor primi o cotă mai redusă de O_2.

Mediul intraeritrocitar influenţează de asemenea curba echilibrului oxihemoglobinei, dovadă fiind faptul că oxihemoglobina scoasă din eritrocite prezintă o curbă de disociere deviată mult spre stînga. Această caracteristică este datorată fosfaţilor organici intraeritrocitari: ATP şi mai ales 2,3-DPG, compuşi care diminuă afinitatea Hb pentru O_2 prin legarea fosfatului de molecula Hb, facilitînd astfel eliberarea O_2.

DPG — fosfatul organic major din eritrocitele majorităţii mamiferelor — este sintetizat din inozină, piruvat şi acid fosforic sub acţiunea nucleozidfosforilazei. În eritrocite DPG se găseşte în concentraţie de 4 ori mai mare decît ATP, concentraţie echivalentă molar cu a Hb şi, fiind un anion puternic, se leagă de lanţurile β ale Hb reduse, dar nu şi de ale oxihemoglobinei (3) Creşterea concentraţiei intraeritrocitare a DPG stabilizează forma deoxi a Hb, deviază spre dreapta curba de disociere şi eliberează ţesuturilor cantităţi sporite de O_2. În schimb, oxigenarea Hb, micşorînd cavitatea centrală a moleculei, expulzează DPG, avînd influenţe inverse asupra eliberării de O_2. Deci, spre deosebire de alţi factori

care influenţează poziţia curbei de disociere (pH, Pco_2, temperatură) şi care la un subiect normal sînt aproape constanţi, concentraţia intraeritrocitară a DPG — variabilă în funcţie de activitatea metabolică — adaptează eliberarea tisulară de O_2 în funcţie de necesităţi.

Concentraţia intraeritrocitară a DPG este augmentată de factorii care stimulează glicoliza, creşterea pH celular, somatotropul hipofizar, androgenii, hormonii tiroidieni şi diminuată de acidoza celulară. Sinteza celulară a acestui important compus fosforat este reglată şi printr-un mecanism de *feedback*, creşterea concentraţiei DPG inhibînd activitatea enzimei care îl generează din precursori (5). Cantitatea de DPG liberă în eritrocit scade atunci cînd DPG este legat de Hb şi ca urmare se intensifică sinteza sa, mecanism care explică stimularea glicolizei atunci cînd se incubează eritrocite în azot şi toată Hb, prezentă sub formă deoxi, fixează DPG; în schimb, inhibarea glicolizei prin anumite substanţe chimice diminuă conţinutul eritrocitar de DPG şi măreşte afinitatea Hb pentru O_2. Modificarea afinităţii Hb pentru O_2 sub influenţa DPG este corelată cu influenţa CO_2, variaţiile pH, Pco_2 sau ale concentraţiei DPG determinînd alterări ale capacităţii Hb de a se combina cu fiecare dintre ceilalţi.

Concentraţia intraeritrocitară de DPG deţine un rol deosebit de important în reglarea afinităţii Hb pentru O_2, atît în condiţii fiziologice, cît şi în stări patologice (5). Astfel, capacitatea HbF de a facilita transferul de O_2 din circulaţia maternă în cea fetală este consecinţa slabei afinităţi pentru DPG a lanţurilor γ. S-a sugerat chiar că anumite Hb prezente la adult, avînd mare afinitate pentru O_2 şi valori reduse ale P_{50}, ar determina o hipoxie suficient de intensă pentru a stimula eritropoieza şi a provoca policitemii. Adaptarea respiratorie la altitudini ridicate implică creşterea concentraţiei intraeritrocitare a DPG — proces secundar creşterii pH sanguin —, care se realizează în 1—2 zile şi are ca urmare devierea spre dreapta a curbei echilibrului oxihemoglobinei (16). Revenirea la altitudini scăzute este urmată de modificări inverse ale concentraţiei intraeritrocitare a DPG. Efortul fizic intens măreşte rapid (10 minute) conţinutul eritrocitar de DPG şi P_{50}, ca urmare a acumulării de metaboliţi care scad pH (CO_2, acid lactic etc.) şi a creşterii temperaturii locale, ceea ce are ca rezultat creşterea cantităţii de O_2 eliberată muşchilor în activitate. Hipoxia este un puternic stimulant al sintezei de DPG, prin acest mecanism adaptiv crescînd cantitatea de O_2 eliberată ţesuturilor. Acest mecanism, prezent într-o serie de afecţiuni însoţite de hipoxie cronică (anemii, şunturi dreapta-stînga, insuficienţă cardiacă congestivă etc.), poate avea însă şi urmări negative la altitudini ridicate, prin diminuarea oxigenării Hb la nivel pulmonar. Trebuie menţionat, de asemenea, că în sîngele conservat creşte progresiv concentraţia intraeritrocitară a DGP, consecutiv diminuînd capacitatea eritrocitului de a elibera O_2 ţesuturilor.

Transportul CO_2

Metabolismul oxidativ al celulelor organismului consumă pe minut aproximativ 250 ml O_2 şi generează 200 ml CO_2 (coeficient respirator 0,8). Produs la nivelul crestelor mitocondriale, CO_2 difuzează sub formă de molecule gazoase dizolvate, de-a lungul unui gradient de tensiune care, datorită ratei de difuziune mare a gazului (de peste 20 de ori superioară

celei a O_2), nu depăşeşte 1—2 mm Hg, concomitent avînd loc difuziunea unor cantităţi ceva mai mari de O_2 în ţesuturi şi deoxigenarea Hb. În sînge CO_2 se dizolvă fizic în lichidele plasmatice şi eritrocitare, dar mai ales intră într-o serie de reacţii chimice complexe, astfel putînd fi transportate mari cantităţi de CO_2 la diferenţe mult mai mici ale presiunii parţiale a gazului între sîngele venos şi cel arterial, comparativ cu cele ale O_2. Deoarece antrenează şi principalele sisteme tempon plasmatice şi, mai ales, eritrocitare, transportul sanguin al CO_2 exercită şi importante influenţe asupra echilibrului acido-bazic al organismului.

Difuzibilitatea mare a CO_2 permite ca gazul să străbată cu uşurinţă membranele celulare şi, de aceea, după ce a trecut de membrana capilară, pătrunde rapid în eritrocite, Pco_2 plasmatică fiind egală cu cea eritrocitară.

În plasmă şi, în mai mică măsură în eritrocite, parte din CO_2 se află sub formă dizolvată. Cantitatea de CO_2 transportată sub formă de soluţie fizică depinde de presiunea lui parţială (Pco_2) şi de coeficientul de solubilitate şi reprezintă aproximativ 8% din totalul CO_2 transportat în sînge.

O anumită cotă din CO_2 dizolvat în plasmă se hidratează lent, neenzimatic, combinîndu-se molecular cu apa şi generînd H_2CO_3 (hidratare), care se disociază apoi foarte rapid în HCO_3^- şi H^+. (Fig. 60). Reacţiile de hidratare şi disociere ionică pot fi exprimate astfel:

$$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3^- \rightleftarrows HCO_3^- + H^+.$$

Ca urmare a acestor reacţii se eliberează în plasmă doar o cantitate minimă de ioni, deoarece aceştia inhibă disocierea H_2CO_3.

Cea mai mare parte a CO_2 pătruns în eritrocite se hidratează de asemenea în H_2CO_3, viteza reacţiei fiind însă de cîteva sute de ori mai mare decît în plasmă, deoarece este catalizată de o enzimă eritrocitară puternică — anhidraza carbonică. În eritrocitele umane această enzimă se găseşte sub 2 forme şi anume: forma B (reprezentînd 85% din total), cu o participare redusă în

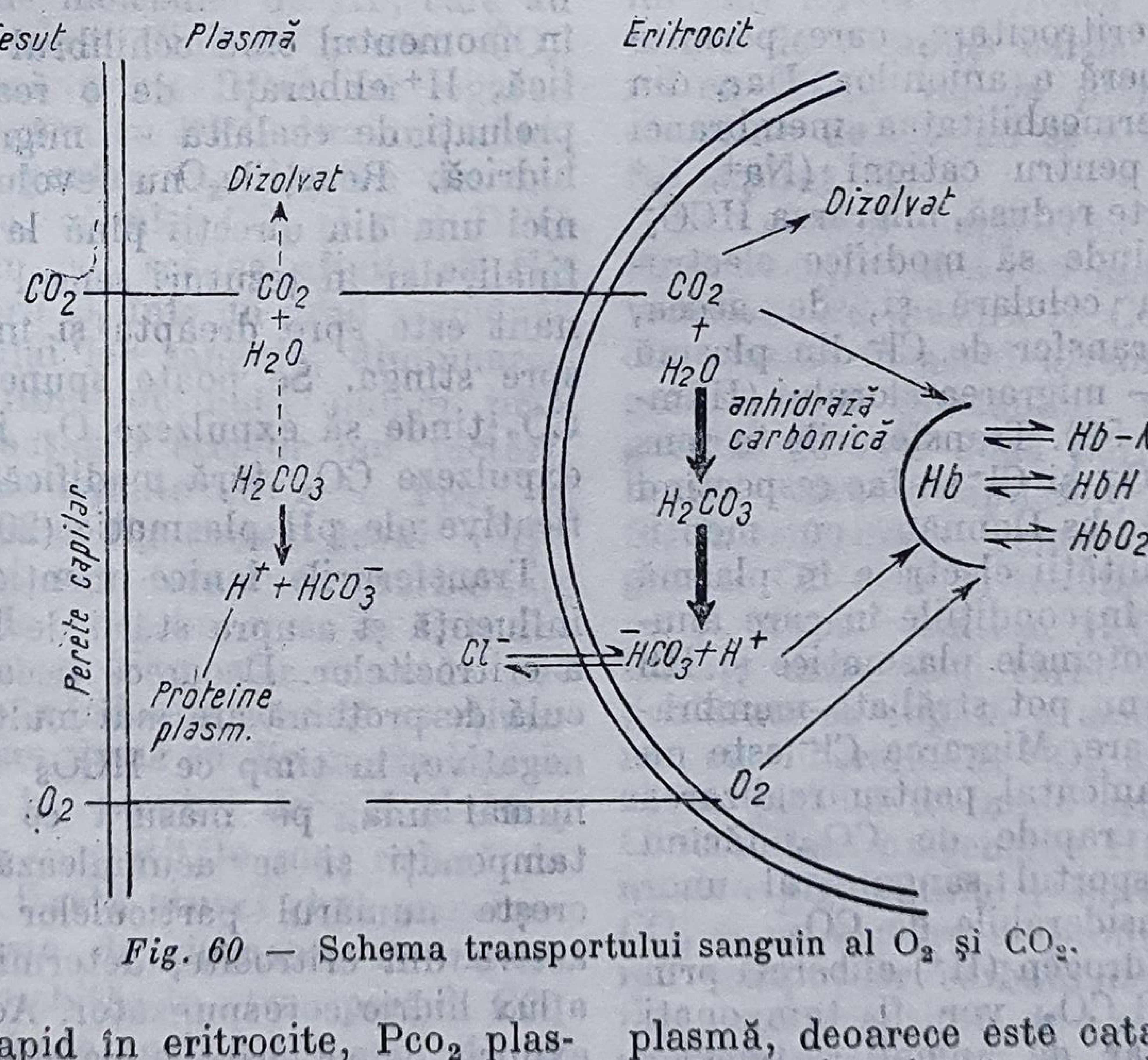


Fig. 60 — Schema transportului sanguin al O_2 şi CO_2.

procesele de hidratare a CO_2 şi deshidratare a H_2CO_3 şi forma C, de aproximativ 20 de ori mai activă decît B (4). Graţie activităţii anhidrazei carbonice eritrocitare este posibil a se prelua şi elimina mari cantităţi de CO_2 chiar şi în timpul unor eforturi musculare maxime. Disocierea H_2CO_3 în eritrocite, ca şi în plasmă, se realizează neenzimatic, este foarte rapidă şi eliberează mari cantităţi de HCO_3^- şi H^+. (Fig. 60).

Ionul bicarbonat (HCO_3^-), într-o măsură redusă, rămîne în eritrocite, combinîndu-se cu K^+ eliberaţi de Hb ca urmare a legării H^+, dar în cea mai mare parte difuzează în plasmă datorită gradientului de concentraţie şi

decît oxihemoglobina, se va disocia mai puţin decît aceasta, în schimb, prin eliberarea unor grupări bazice disponibile pentru tamponarea H^+, va fixa o cantitate mai mare de H^+ cu modificări minime ale pH celular. Ca rezultat al tamponării crescute a H^+, sîngele cu Hb deoxigenată poate lega pe litru, la aceeaşi P_{CO_2}, o cantitate de aproximativ 60 ml CO_2 în plus faţă de sîngele complet oxigenat. Legarea H^+ de moleculele de Hb este urmată de eliberarea de K^+, care se vor combina, după cum s-a menţionat anterior, cu parte din HCO_3 generaţi intraeritrocitar.

Corelaţiile dintre CO_2 şi Hb pot fi exprimate astfel:

$$CO_2 + H_2O + HbO_2 \underset{\text{plămîni}}{\overset{\text{ţesuturi}}{\rightleftharpoons}} HCO_3^- + HbH + O_2;$$

membranei eritrocitare, care permite circulaţia liberă a anionilor. Dar, din cauză că permeabilitatea membranei eritrocitare pentru cationi (Na^+, K^+ etc.) este foarte redusă, migrarea HCO_3^- în plasmă tinde să modifice electronegativitatea celulară şi, de aceea, are loc un transfer de Cl^- din plasmă în eritrocit — migrarea clorului (Hamburger) (Fig. 59). Transferurile în sens opus ale HCO_3^- şi Cl^- se fac respectînd echilibrul Gibbs-Donnan, cu menţinerea neutralităţii electrice în plasmă şi eritrocite, în condiţiile în care anumiţi ioni (proteinele plasmatice şi Hb eritrocitară) nu pot străbate membranele eritrocitare. Migrarea Cl^- este un proces fundamental pentru realizarea schimburilor rapide de CO_2, făcînd posibil transportul sanguin al unor cantităţi considerabile de CO_2.

Ionii de hidrogen (H^+) eliberaţi prin disocierea H_2CO_3 vor fi tamponaţi intraeritrocitar de anionii sistemelor tampon, dintre care cel mai important este Hb şi mai ales forma deoxi, prezentă în sîngele capilarelor periferice. Hb redusă, fiind un acid mai slab

în momentul cînd echilibrul se modifică, H^+ eliberaţi de o reacţie sînt preluaţi de cealaltă — migrarea izohidrică. Reacţiile nu evoluează în nici una din direcţii pînă la termenii finali, dar în ţesuturi sensul predominant este spre dreapta şi în plămîni spre stînga. Se poate spune deci că CO_2 tinde să expulzeze O_2, iar O_2 să expulzeze CO_2, fără modificări semnificative ale pH plasmatic (20).

Transferurile ionice menţionate au influenţă şi asupra stării de hidratare a eritrocitelor. Deoarece fiecare moleculă de proteină are mai multe sarcini negative, în timp ce HCO_3^- şi Cl^- au numai una, pe măsură ce H^+ sînt tamponaţi şi se acumulează HCO_3^-, creşte numărul particulelor osmotic active din eritrocite, determinînd un aflux hidric corespunzător. Acest fapt explică de ce eritrocitele din sîngele venos sînt ceva mai mari decît cele din sîngele arterial şi hematocritul sîngelui venos este cu aproximativ 3% superior celui al sîngelui arterial.

O parte mai redusă a CO_2 ajuns în sînge se combină cu grupările aminice ale proteinelor plasmatice rezultînd compuşi carbaminici:

$$R - NH_2 + CO_2 \rightleftharpoons \underset{\text{(ac. carbamic)}}{R\text{-}NHCOOH} \rightleftharpoons R-NHCOO^- + H^+.$$

Aceeaşi reacţie are loc şi cu o parte din CO_2 pătruns în eritrocite şi care, fără a mai trece prin stadiul de H_2CO_3, se combină rapid, neenzimatic, cu grupările aminice ale aminoacidului histidină din constituentul globinic al Hb, formînd compuşi carbaminici şi H^+, care nu influenţează pH eritrocitar, fiind tamponaţi prompt de grupările funcţionale ale Hb (fig. 60).

Factorul principal care controlează formarea şi degradarea carbamaţilor este însă oxigenarea Hb, deoarece grupările terminale α—aminice din lanţurile β ale moleculei de Hb, care au cea mai mare afinitate pentru CO_2, reacţionează şi cu DPG, iar legarea lor cu CO_2 sau cu DPG diminuă afinitatea Hb pentru O_2 (1). S-a demonstrat, însă, că nici CO_2 şi nici DPG singure nu pot scădea afinitatea Hb pure pentru O_2 într-un grad asemănător efectului lor sanguin, diminuarea maximă fiind obţinută numai prin sumarea acţiunii acestor doi factori.

Clasic se admite că la o P_{CO_2} de peste 25 mm Hg starea deoxi a Hb poate fixa sub formă de carbamaţi cantităţi de 3 ori mai mari de CO_2 decît oxihemoglobina, dar cercetări recente pun la îndoială această aserţiune şi duc la concluzia că din cauza legării cu DPG, în condiţii de pH şi P_{CO_2} constante, o cantitate mai redusă de CO_2 va fi fixată atunci cînd oxihemoglobina este deoxigenată. O importanţă deosebită în transportul CO_2 sub formă de carbamaţi are pH, a cărui scădere diminuă formarea de carbamaţi, deoarece transformă grupările NH_2 ale Hb în grupări NH_3, care nu mai fixează CO_2.

Proporţia diverselor forme de transport sanguin al CO_2 este următoarea: aproximativ 80% se află sub formă de bicarbonat (70% în plasmă şi 10% în eritrocite), 10% sub formă de compuşi carbaminici eritrocitari (în plasmă aceşti compuşi fiind prezenţi doar în cantităţi minime), 8% dizolvat în plasmă şi în lichidele eritrocitare şi o cantitate minimă ca H_2CO_3, atît în plasmă, cît şi în eritrocite (10). Din cei aproximativ 49 ml CO_2 transportaţi de 100 ml sînge arterial, 2,6 ml se află sub formă de soluţie fizică, 2,6 ml sub formă de compuşi carbaminici şi 43,8 ml sub formă de bicarbonat (fig. 61). În ţesuturi, sîngele se încarcă cu 3,7 ml CO_2 pe 100 ml, din care 0,4 ml sub formă dizolvată, 0,8 ml sub formă de compuşi carbaminici şi 2,5 ml ca HCO_3^-, iar la plămîni această cantitate de 3,7 ml se elimină în aerul expirat (4).

La nivelul capilarelor pulmonare toate reacţiile descrise anterior se inversează. Pe măsură ce CO_2 difuzează din plasmă în aerul alveolar, datorită gradientului presiunilor parţiale ale gazului de cele două părţi ale membranei alveolo-capilare, HCO_3^- reintră în eritrocite — concomitent cu migrarea Cl^- din eritrocite în plasmă — şi, după resinteza H_2CO_3 sub influenţa anhidrazei carbonice, are loc dehidratarea rapidă a acidului carbonic, cu eliberarea de CO_2, care difuzează în plasmă de unde este eliminat. Concomitent oxigenarea Hb scade afinitatea pigmentului respirator pentru CO_2 şi ca urmare se produce disocierea compuşilor carbaminici cu eliberarea unor cantităţi de CO_2 care difuzează în plasmă şi, de aici, în aerul alveolar. Anhidraza carbonică eritrocitară deţine un rol deosebit de important şi în procesele de eliminare a CO_2 din sînge la nivel pulmonar, după

cum reiese din constatarea că în lipsa acestei enzime dehidratarea necatalitică a H_2CO_3 este inadecvată pentru eliminarea CO_2, chiar şi în condiţii de repaus; de asemenea, după administrarea unor doze mari de acetazolamidă (50—100 mg/Kg), datorită inhibiţiei anhidrazei carbonice eritrocitare, excreţia CO_2 la nivel pulmonar este diminuată (18), în aceste condiţii $Paco_2$ fiind superioară $PAco_2$ după străbaterea patului vascular pulmonar (14).

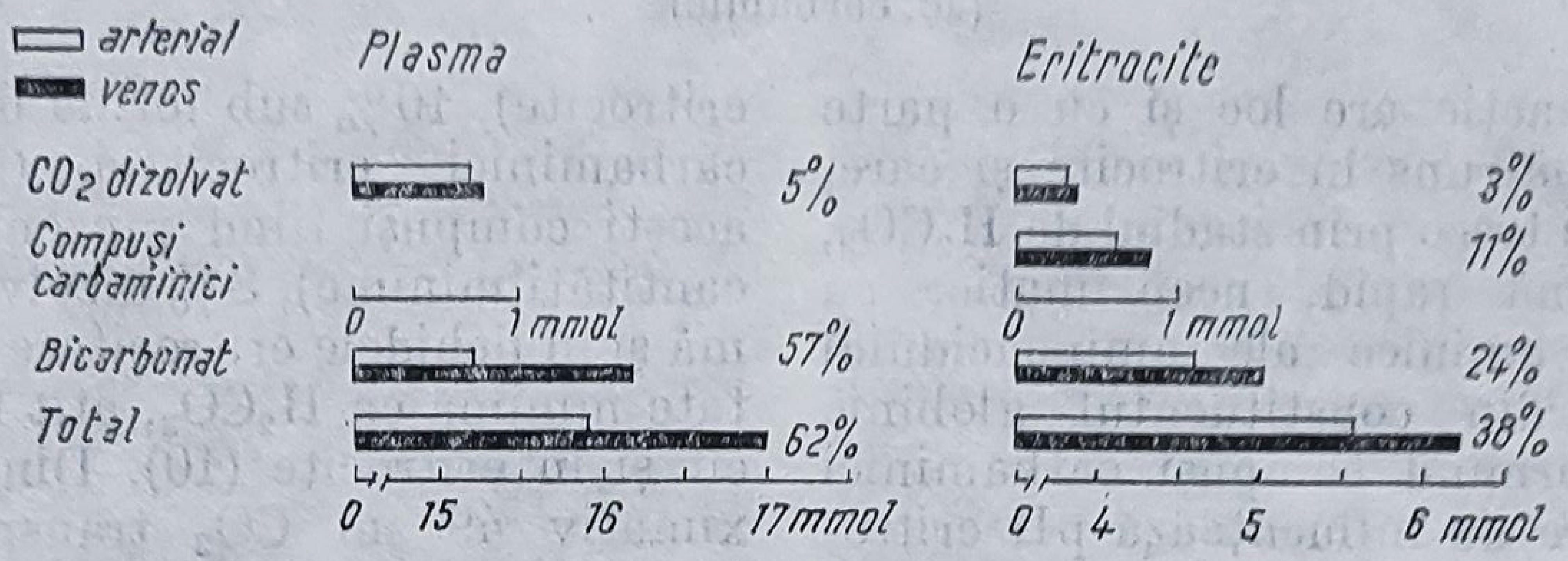


Fig. 61 — Reprezentare grafică a cantităţilor de CO_2 transportate în sîngele arterial şi venos, în plasmă şi eritrocite, exprimate în nmoli/l sînge total (reprodusă după A. W. Davenport).

În condiţii fiziologice se admite că schimburile transcapilare de CO_2 au loc suficient de rapid ca să se realizeze un echilibru complet în timpul cît sîngele străbate vasele de schimb. Cercetări recente (12) dovedesc însă că această aserţiune clasică nu corespunde realităţii. În eritrocite CO_2 care difuzează din ţesuturi este rapid hidratat, în 0,2 sec, Pco_2, care este în echilibru cu $[H_2CO_3]$ intracelulară, crescînd pînă aproape de Pco_2 tisulară. Bicarbonatul, care se formează de asemenea rapid, părăseşte eritrocitul fiind înlocuit de Cl^-. Dar formarea rapidă de H_2CO_3 acidifică eritrocitul, după aproximativ 0,6 sec de la intrarea CO_2 în celulă pH atingînd valoarea minimă. Excesul de H^+ care nu poate părăsi celula se va recombina cu HCO_3^- formînd H_2CO_3, care se va deshidrata în H_2O şi CO_2 ce difuzează din nou în plasmă. Pco_2 plasmatică, iniţial echilibrată, se menţine la început scăzută, deoarece hidratarea neenzimatică a CO_2 decurge lent. Dar progresiv creşte Pco_2 extracelulară şi în plasmă se generează HCO_3^- care, atunci cînd atinge o anumită concentraţie, reintră în eritrocite, concomitent cu transportul în sens invers al Cl^- — migrarea inversă a clorului. În eritrocite HCO_3^- se recombină cu H^+, ceea ce are ca urmare creşterea pH celular, concomitent cu diminuarea pH plasmatic din cauza acumulării de H^+, astfel fiind transferaţi H^+ din eritrocite în plasmă. Echilibrul final, din cauza desfăşurării lente a hidratării CO_2 în plasmă, este atins deabea după ce sîngele a străbătut vasele de schimb gazos (0,6 sec). S-a dovedit că valorile echilibrului final dintre Pco_2 şi pH intracelular şi extracelular sînt atinse după mai mult de 30 sec (12).

Curba de echilibru (de disociere) a CO_2 total sanguin

Curba de echilibru (de disociere) a CO_2 total sanguin, spre deosebire de aceea a O_2, nu atinge un platou, conţinutul sîngelui în CO_2 crescînd progresiv cu creşterea Pco_2 prin augmentarea cantităţii dizolvate în plasmă. Deoarece pe curbă nu există un punct de „saturaţie totală", conţinutul sanguin în CO_2 nu se poate exprima sub forma de procent din saturaţia totală,

ca în cazul O_2. Obținută prin expunerea sîngelui la tensiuni variate de CO_2, curba de disociere a CO_2 are un aspect aproape liniar, depinzînd proporțional de Pco_2 la care a fost expus sîngele (fig. 62). În realitate, această curbă este o rezultantă a curbelor separate ale celor trei forme principale de transport al CO_2 sanguin. Cantitatea totală de CO_2 transportată în soluție este funcție liniară de Pco_2, în timp ce curbele cantităților de CO_2 transportate ca bicarbonat sau compuși carbaminici nu sînt în relație liniară cu tensiunile CO_2, ci depind în mare măsură de cantitatea de Hb din sînge și mai ales de starea de oxigenare a Hb (efectul Haldane). Din această cauză, sîngele arterial are o curbă de disociere a CO_2 ceva mai deprimată comparativ cu curba sîngelui venos, capacitatea Hb deoxigenate de a transporta CO_2 sub formă de bicarbonat și de compuși carbaminici fiind mai mare comparativ cu aceea a oxihemoglobinei. Aceasta se datorește faptului că Hb redusă poate lega mai mulți H^+ în punțile saline dintre grupările hem, deoarece este o bază mai puternică și ca atare acceptă o cantitate mai mare de H^+. Prin aceas-

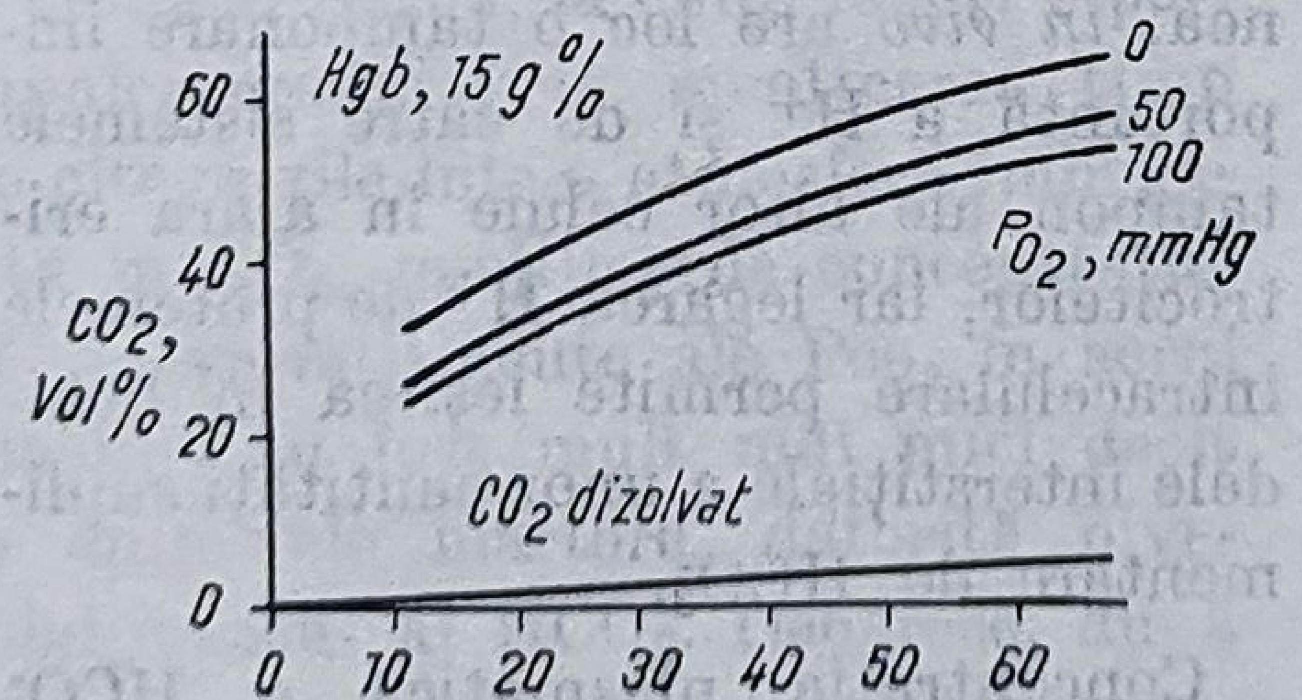


Fig. 62 — Curba de disociere a CO_2 pentru sînge total. Cele 3 curbe superioare arată efectul diferitelor nivele de CO_2 asupra concentrației de CO_2 combinat. (reprodusă după B. N. Slonim și L. H. Hamilton).

tă caracteristică sensul reacției este deviat spre dreapta:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+,$$

stimulînd pătrunderea CO_2 în eritrocit și mărind, astfel, cantitatea transportată. În condiții fiziologice, indiferent de valoarea Pco_2, o cantitate suplimentară de aprioximativ 6 ml CO_2/100 ml sînge este legată de deoxihemoglobină, comparativ cu cea legată de oxihemoglobină. La nivel tisular, modificarea de la curba inferioară la cea superioară are loc pe măsură ce oxihemoglobina eliberează O_2 țesuturilor și se transformă în forma deoxi, care are o capacitate crescută de a fixa H^+, dar și de a forma compuși carbaminici (20).

Panta curbei de disociere a CO_2 mai depinde și de alți factori, printre care de pH. Prezența unor acizi puternici (acizii lactic și piruvic generați în timpul efortului muscular ca rezultat al intensificării glicolizei), deprimă curba, din cauză că fiind acizi puternici se disociază aproape complet, eliberînd mari cantități de H^+ care intră în competiție pentru tamponare de către Hb și alte tampoane celulare cu H^+ eliberați în cursul reacțiilor chimice suferite de CO_2 în eritrocite.

Temperatura modifică de asemenea aspectul curbei, mai ales prin influențarea cotei de CO_2 dizolvată fizic în plasmă și lichidele eritrocitare, scăderea temperaturii mărind capacitatea de transport sanguin al CO_2 pentru aceeași Pco_2.

Influența cea mai mare asupra formei curbei de disociere a CO_2 o are însă concentrația totală a Hb. Dacă se realizează o curbă de disociere a

CO_2 din plasmă se constată că aceasta are o formă plată, la tensiuni fiziologice ale CO_2 gazul fiind transportat mai ales sub formă de soluţie plasmatică şi sub forma unor cantităţi minime de H_2CO_3 şi HCO_3^-. Dar plasma sanguină transportă aproximativ 70% din CO_2 eliberat de ţesuturi, în cea mai mare parte sub formă de bicarbonat format în eritrocite prin reacţiile menţionate anterior. Concluzia este că Hb deţine un rol fundamental în transportul CO_2, explicînd diferenţa constatată între curba de disociere a plasmei separate şi a sîngelui total.

Relaţia aproape liniară între conţinutul sîngelui în CO_2 şi P_{CO_2} în condiţii fiziologice face ca atunci cînd un subiect hipoventilează şi P_{ACO_2} creşte, să se producă o creştere corespunzătoare şi a CO_2 arterial, capilar, tisular şi venos şi invers. Dublarea ventilaţiei diminuă P_{ACO_2} la jumătate (de la 40 la 20 mm Hg), iar scăderea la jumătate a ventilaţiei dublează P_{ACO_2} (de la 40 la 80 mm Hg). La o P_{ACO_2} de 40 mm Hg conţinutul sanguin în CO_2 este de 48,4 vol/100, la 80 mm Hg este de 63,6/100 şi la 20 mm Hg de 36,3/100. Din aceste date reiese că din punctul de vedere al eliminării de CO_2 hiperventilaţia unui plămîn poate compensa hipoventilaţia celuilalt, deoarece P_{CO_2} din sîngele capilar chiar pe un plămîn neventilat poate să nu depăşească P_{CO_2} sîngelui venos amestecat; în schimb, hiperventilaţia unui plămîn nu poate compensa hipoventilaţia celuilalt în privinţa fixării O_2 de către Hb, excepţie făcînd bolnavii hipoxemici la care procentul de saturaţie a oxihemoglobinei este situat pe partea abruptă (verticală) a curbei (8).

Transportul de CO_2 în organismul intact

Transportul CO_2 în organismul intact este influenţat şi de anumite procese care nu intervin atunci cînd sîngele este echilibrat cu CO_2 *in vitro* şi care includ schimburile ionice dintre plasmă şi lichidele interstiţiale şi schimburile CO_2 cu ţesuturile în care se poate depozita.

Echilibrarea sîngelui *in vitro* la o anumită P_{CO_2} este urmată de menţinerea întregii cantităţi de HCO_3^- în plasmă şi în eritrocite, dar după inhalarea unui amestec gazos, care realizează în sîngele arterial aceeaşi P_{CO_2} ca aceea din timpul echilibrării *in vitro*, o mare parte din HCO_3^- format trece în lichidele interstiţiale. De aceea, la o modificare asemănătoare a P_{CO_2} variaţiile concentraţiei plasmatice a HCO_3^- (şi a CO_2 total) vor fi mai mici *in vivo* decît *in vitro;* de asemenea, *in vivo* are loc o tamponare importantă a H^+ şi de către sistemele tampon ale altor celule în afara eritrocitelor, iar legarea H^+ de proteinele intracelulare permite ieşirea în lichidele interstiţiale a unor cantităţi suplimentare de HCO_3^-.

Concentraţia plasmatică a HCO_3^- *in vivo* este, deci, influenţată de două mecanisme antagoniste: diluţia HCO_3^- în lichidele extracelulare şi acumularea de HCO_3^- în aceste lichide, ca urmare

a tamponării intracelulare a H^+. Deoarece adesea aceste două mecanisme au intensități diferite, pentru o aceeași P_{CO_2} conținutul plasmatic în HCO_3^- al sîngelui echilibrat *in vitro* diferă de cel al sîngelui echilibrat *in vivo*. Apare deci incorect a se utiliza curbele de disociere obținute *in vitro* pentru a calcula modificările conținutului în CO_2 al plasmei *in vivo*. Dar utilizarea în practică a curbelor obținute *in vivo* pune multe probleme, pentru că rezultatele sînt foarte dispersate și mai ales pentru că de la o anumită P_{CO_2} cantitatea totală de CO_2 depozitată în organism crește cu timpul, fapt important în special cînd determinările se fac la pacienți cu acidoză respiratorie cronică. Dar la pH cuprinse între 7,2 și 7,6 diferențele dintre curbele obținute *in vivo* și *in vitro* sînt mici și, de aceea, de cele mai multe ori se pot utiliza curbele obținute *in vitro*, care, deși nu permit estimări cantitative asupra excesului sau deficitului de baze, sînt utile pentru decelarea calitativă a tulburărilor acido-bazice.

Tamponările de CO_2 diferă considerabil în stările de hipercapnie acută și cronică. Astfel, la cîinii făcuți hipercapnici cronic prin menținerea timp de cîteva zile într-o atmosferă îmbogățită în CO_2, modificările concentrației H^+ la variații acute ale P_{CO_2} în aerul inspirat au fost mult mai mici decît la animalele martore, datorită nivelului crescut al HCO_3^-. Deoarece, după cum se va arăta în continuare, modificarea concentrației H^+ depinde de raportul $\frac{P_{CO_2}}{HCO_3^-}$ pentru o aceeași modificare a P_{CO_2} (în mm Hg), concentrația H^+ se va schimba cu atît mai puțin cu cît concentrația HCO_3^- va fi mai mare.

Organismul uman conține peste 100 l CO_2 din care 97 sînt depuși în țesuturi și restul se află în sînge (aproximativ 2,5 l), in plămîni (0,2 l) etc. Din depozitele de CO_2 peste 90% se află în oase sub formă de carbonat (CO_3^{2-}), iar restul se găsește în alte țesuturi sub formă de bicarbonat și poate și de compuși carbaminici (7).

Țesuturile cu o irigație bogată ating o stare de echilibru al depunerii de CO_2 la cîteva minute după modificarea Pa_{CO_2}, în alte țesuturi echilibrul se obține în ore, iar oasele continuă să fixeze CO_2 și după 6—8 săptămîni de expunere la atmosfere îmbogățite în CO_2. S-a demonstrat că nu numai timpul, dar și capacitatea de a fixa CO_2 diferă la nivelul diferitelor țesuturi. Astfel, la o P_{CO_2} de 50 mm Hg mușchii au o concentrație de CO_2 de aproximativ 13 mmoli/Kg de țesut umed, cordul și creierul 16 mmoli/Kg și oasele 450 mmoli/Kg. (25). Capacitatea mare de tamponare a oaselor și tendoanelor intervine în depozitarea CO_2 mai ales în hipercapniile cronice, date fiind schimburile foarte lente pe care sistemul osos le are cu lichidele extracelulare și cu plasma (23). În schimb sistemul, osos este o sursă importantă de tamponare rapidă a H^+ prin eliberarea de Na^+ în locul H^+, fiind răspunzător în mare parte de capacitatea de tamponare tisulară rapidă a unui acid puternic infuzat experimental la cîini și șobolani (2).

Relațiile dintre conținutul de CO_2, cantitatea de hemoglobină oxigenată, P_{O_2} și P_{CO_2} au fost reprezentate grafic de Rahn și Fenn. După cum reiese din fig. 63, relația dintre C_{CO_2} și P_{CO_2}

este dependentă de cantitatea de HbO_2 din sînge sau de valoarea Pao_2; la rîndul ei, relaţia dintre HbO_2 şi Pao_2 este influenţată de Pco_2;. În diagrama Rahn-Fenn, valorile Pco_2 sînt înscrise pe ordonată, iar cele ale Po_2 pe abscisă. Valorile HbO_2 şi Cco_2 sînt isoplete.

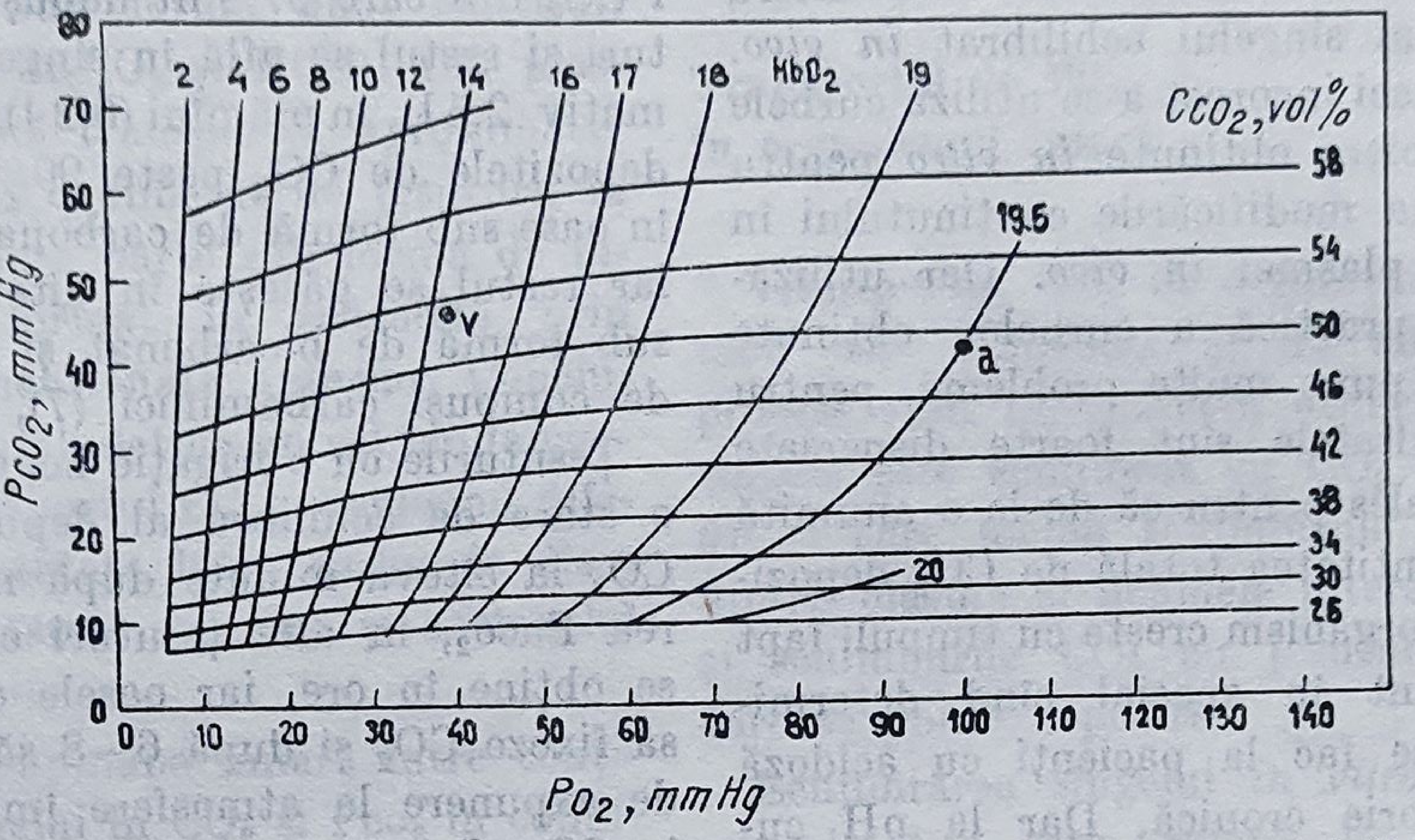


Fig. 63 — Diagrama Rahn-Fenn sau diagrama Pco_2—Po_2, care reprezintă grafic relaţiile dintre cele patru variabile, în sînge. Po_2 şi Pco_2 sînt exprimate în mm Hg, Cco_2 şi HbO_2 în vol. %,.

Punctul *a* corespunde valorilor normale ale celor 4 variabile în sîngele arterial. (HbO_2 = 19,5 vol. %; Pao_2 = 100 mm Hg; Cco_2 = 49 vol. %; $Pvco_2$ = 40 mm Hg). Punctul *v* corespunde valorilor întîlnite în sîngele venos amestecat. (HbO_2 = 14,5 vol. %; Pvo_2 = 40 mm Hg; Cco_2 = 53 vol. %; $Pvco_2$ = 47 mm Hg) (The American Physiological Society Washington, 1955).

Transportul CO_2 şi echilibrul acido-bazic

Ventilaţia pulmonară este unul dintre mecanismele fiziologice fundamentale pentru menţinerea echilibrului acido-bazic, prin eliminarea sub formă de CO_2 a celui mai abundent acid, produs al activităţii tisulare (H_2CO_3), şi adaptarea permanentă a ratei acestor eliminări în funcţie de variaţiile Pco_2 şi ale $[H^+]$ (a se vedea „Reglarea respiraţiei").

Organismul unui adult produce zilnic, ca rezultat al metabolismului celular oxidativ, în afara unei cantităţi de 50—70 mEq H^+ legaţi de anioni nevolatili (fosforic, sulfuric etc.), aproximativ 288 l CO_2 (26 Eq), care, fiind în corelaţie permanentă cu forma sa hidratată (H_2CO_2), echivalează cu 2,6 l HCl concentrat (17). Această cantitate apreciabilă de CO_2 este transportată de sînge, sub diversele forme menţionate anterior, fără modificări semnificative ale pH, fiind eliminată în final cu aerul expirat. Importanţa plămînilor în reglarea echilibrului acido-bazic reiese cu evidenţă din faptul că, în timp ce rinichii elimină zilnic 50—70 mEq H^+, plămînii sînt răspunzători pentru eliminarea a peste 13 000 mEq. De aceea alterările ventilaţiei pulmonare care interferează eliminările de CO_2 produc grave perturbări ale echilibrului acido-bazic.

Echilibrul acido-bazic este menţinut în limite optime pentru desfăşurarea metabolismului celular prin me-

canisme fizico-chimice, reprezentate de sistemele tampon umorale şi celulare, care intră prompt în acţiune, tamponînd H^+ şi CO_2 produşi la nivel celular şi transportîndu-i apoi la plămîni şi rinichi, organe care vor realiza eliminarea H^+ legaţi de anionul bicarbonat (plămînii) şi de diverşi anioni nevolatili (rinichi). Mecanismele fizico-chimice reprezintă prima linie de apărare a echilibrului acido-bazic, acţionează foarte prompt şi minimalizează fluctuaţiile tisulare ale concentraţiei H^+ şi HCO_3^-, iar mecanismele fiziologice, care acţionează permanent pentru eliminarea H^+ produşi în cantităţi fiziologice, sînt suprasolicitate atunci cînd s-a ajuns la tulburări ale echilibrului acido-bazic ce au provocat modificări ale pH, de o parte sau de cealaltă a valorii sale normale (7,4).

Sistemele tampon

Sistemele tampon sînt cupluri constituite dintr-un acid slab şi sarea sa cu o bază puternică sau invers şi, care, graţie interconversiunii rapide a celor doi constituienţi ai sistemului, realizează un echilibru ionic în mediul în care se găsesc, opunîndu-se variaţiilor bruşte şi intense ale pH atunci cînd se adaugă un acid sau o bază. Astfel, dacă într-un tampon, constituit din acid acetic (acid slab) şi acetat de sodiu, se adaugă un acid puternic (HCl), acesta din urmă va reacţiona cu acetatul şi va rezulta acid acetic, care fiind un acid slab, se va disocia într-o mică proporţie, eliberînd o cantitate redusă de H^+ în soluţie. Deci diminuarea HCl şi creşterea acidului acetic, deşi nu reduc cantitatea totală de acid prezentă în soluţie, scad concentraţia de H^+ liberi de care depinde pH soluţiei. Adăugarea a 1 ml de HCl 0,1 N în 99 ml apă va scădea pH de la 7 la 3, iar adăugarea aceleiaşi cantităţi de HCl în tamponul acetat va scădea pH soluţiei de la 4,73 la 4,72. Invers, adăugarea în soluţia de tampon acetat a unei baze puternice (NaOH) este urmată de reacţia bazei cu acidul acetic şi generarea de apă şi acetat, o bază slabă care va influenţa foarte puţin pH soluţiei (26).

Sîngele conţine sisteme tampon puternice atît în plasmă, cît mai ales în eritrocite şi anume: sistemul proteinelor plasmatice şi eritrocitare, sistemul bicarbonaţilor şi al fosfaţilor. Capacitatea de tamponare a acestor sisteme este diferită şi depinde de concentraţia şi natura constituenţilor tamponului şi de raportul dintre acid şi bază, capacitatea maximă de tamponare fiind atinsă atunci cînd valoarea raportului este egală cu unitatea şi pH = = pK. Dintre aceste sisteme, cea mai mare importanţă fiziologică o deţine sistemul bicarbonaţilor.

După cum s-a menţionat înainte, CO_2 produs permanent de activitatea celulară difuzează în sîngele din capilarele tisulare şi se hidratează, atît în plasmă, cît şi în eritrocite, generînd H_2CO_3 care se disociază apoi rapid în H^+ şi HCO_3^-. Acidul carbonic este un acid slab şi, deoarece anionul său are mare afinitate pentru H^+, se va disocia puţin în mediul plasmatic şi eritrocitar, eliberînd cantităţi reduse de protoni (H^+):

$$(1) \quad H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$$

Aplicînd legea acţiunii maselor la procesul de ionizare a H_2CO_3 rezultă următoarea relaţie:

$$(2) \quad \frac{[H^+] \times [HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = K_A$$

(K_A este constanta de disociere sau de ionizare a H_2CO_3, reprezentată de pH la care jumătate din molecule sînt disociate în ioni).

Deoarece sîngele conţine în soluţie o cantitate de CO_2 de peste 1 000 ori

superioară cantității de H_2CO_3 se poate înlocui H_2CO_3 cu P_{CO_2}:

$$(3) \quad \frac{[H^+] \times [HCO_3^-]}{P_{CO_2}} = K_A ,$$

iar exprimînd ecuația logaritmic:

$$(4) \quad \log \frac{[H^+] \times [HCO_3^-]}{P_{CO_2}} = \log K_A \text{ sau}$$

$$(5) \quad \log[H^+] + \log \frac{[HCO_3^-]}{P_{CO_2}} = \log K_A .$$

Prin transpunere ecuația devine:

$$(6) \quad \log[H^+] = \log K_A - \log \frac{[HCO_3^-]}{P_{CO_2}} .$$

Schimbarea semnului logaritmilor face ca ecuația să arate astfel:

$$(7) \quad -\log[H^+] = -\log K_A + \log \frac{[HCO_3^-]}{P_{CO_2}}$$

și după înlocuirea valorilor negative ale logaritmilor $[H^+]$ și K cu simbolurile pH și, respectiv, pK, se obține una din ecuațiile Henderson-Hasselbalch:

$$(8) \quad pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{P_{CO_2}}$$

Din această ecuație rezultă că pH sanguin depinde de valoarea raportului HCO_3^-/P_{CO_2}, denumit curent sistemul tampon al bicarbonaților, menținîndu-se fără modificări atît timp cît rămîne constantă proporția dintre cei doi constituenți ai raportului, indiferent de cantitatea lor absolută.

Sistemul tampon al bicarbonaților nu are o valoare deosebită ca tampon chimic, deoarece pK său fiind de 6,1 eficiența maximă este situată între valorile pH de 7,1 și 5,1, depărtate deci de pH sanguin; în schimb, deține o valoare fiziologică ridicată deoarece HCO_3^- se află în cantități ridicate în toate lichidele organismului, fiind cel mai bun acceptor de H^+ și, mai ales, pentru că plămînii și rinichii pot elimina cu mare ușurință CO_2 și, respectiv, H^+ și HCO_3^-, adaptînd eliminările în funcție de starea echilibrului acido-bazic. Concentrația plasmatică a H_2CO_3 (1,35 mEq/l) mult mai mică față de aceea a HCO_3^- (27 mEq/l), cu un raport de 20/1, ar face ca acest sistem tampon să fie ineficient, mai ales în condițiile în care se adaugă baze în sînge, dacă nu s-ar produce permanent CO_2 și dacă nu ar exista și stocuri tisulare de CO_2 care pot fi mobilizate rapid. Adăugarea în sînge de H^+ duce la formarea unei cantități suplimentare de H_2CO_3 și scădere consecutivă a cantității de HCO_3^- Dacă nu s-ar realiza transformarea excesului de H_2CO_3 în CO_2 și H_2O și CO_2 nu ar fi eliminat prin plămîni, atunci cînd concentrația plasmatică a HCO_3^- s-ar înjumătăți, pH ar scădea de la 7,4 la 6,0. Dar, ca urmare a stimulării ventilației sub influența creșterii P_{CO_2} și a $[H^+]$ se elimină nu numai tot H_2CO_3 suplimentar, dar și ceva în plus, astfel că pH plasmatic scade doar la 7,2—7,3. Sistemul bicarbonaților are o mare importanță în special în tamponarea H^+ legați de anioni nevolatili, în schimb, eficiența sa în tamponarea H^+ legați de HCO_3^- este redusă, deoarece H_2CO_3 eliberează prin disociere ionică atît H^+, cît și HCO_3^-.

Sistemele tampon constituite de proteinele plasmatice (albumine și globuline), dar mai ales de Hb eritrocitară, au o mare valoare fiziologică, deoarece valorile pH lor se întind pe o scară largă, cuprinzînd atît variațiile fiziologice, cît cele patologice ale pH. Proteinele acționează ca sisteme tampon, deoarece aminoacizii care intră în structura lor sînt electroliți amfoteri, putîndu-se comporta ca acizi sau ca baze, pentru că posedă grupări libere atît carboxilice, cît și aminice. Grupările aminice ($-NH_2$) acționează ca baze, tamponînd H^+ și formînd în mediu acid cationi (NH_4^+), iar grupările carboxilice ($-COOH$) se comportă ca acizi eliberînd în mediul alcalin H^+ și formînd anioni ($-COO^-$). Astfel, atunci cînd crește concentrația H^+ în mediu,

grupările $-COO^-$ libere tamponează parte din H^+ şi îşi pierd ionizarea, devenind grupări carboxilice (COOH) şi concomitent diminuînd H^+ liberi din mediu. Capacitatea de tamponare a proteinelor plasmatice este mult mai redusă decît aceea a Hb, datorită atît concentraţiei lor mai reduse (un litru de sînge conţine 60—80 g proteine plasmatice şi 150 g Hb), cît mai ales puterii mai scăzute de tamponare (1 g HbO_2 tamponează 0,183 $mEqH^+$, în timp ce 1 g proteine plasmatice numai 0,11 mEq H^+). Deşi grupările aminice şi carboxilice contribuie relativ puţin la capacitatea de tamponare a Hb la valori ale pH cuprinse între 7,0 şi 7,7, datorită disocierii grupărilor imidazolice ale celor 38 rezidii de histidină prezente în fiecare moleculă de Hb, aceasta are o capacitate de a tampona H^+ de aproximativ 6 ori mai mare decît proteinele plasmatice. După cum s-a menţionat înainte, forma deoxi a Hb, din cauza disocierii mai reduse a grupărilor imidazolice este un acid mai slab şi, de aceea, are o capacitate de tamponare mai mare pentru H^+ proveniţi din disocierea H_2CO_3 şi a unor acizi nevolatili (lactic, piruvic etc.), fără modificări semnificative ale pH — comutare izohidrică. Prin această acţiune, Hb deţine un rol fundamental în menţinerea neutralităţii sîngelui în timpul transportului CO_2 (şi al altor acizi) de la nivelul ţesuturilor, unde se produc, pînă la organele care elimină H^+ şi HCO_3^- din organism (plămîni şi rinichi).

Sinteza de compuşi carbaminici, prin reacţia directă a CO_2 cu grupările aminice ale proteinelor plasmatice şi ale Hb, nu reprezintă un mecanism tampon, deoarece generează H^+ care vor fi tamponaţi de sistemele tampon sanguine, diminuînd concentraţia acceptorilor de H^+.

Sistemul tampon al fosfaţilor cu un pK de 6,80 se găseşte în plasmă în cantităţi prea mici pentru a fi un tampon important cantitativ; în schimb, este unul dintre sistemele tampon fundamentale ale urinii.

Sistemele tampon deţin rolul de amortizare imediată a tendinţei de dereglare a echilibrului acido-bazic prin producerea sau pierderea excesivă de acizi sau de baze. Dar bilanţul final al H^+ este stabilit de activitatea fundamentală a mecanismelor fiziologice pulmonare şi renale, care elimină în proporţii variate, în funcţie de situaţiile concrete, H^+ sau acceptori de H^+. Plămînii răspund în decurs de cîteva secunde sau minute prin modificările eliminărilor de CO_2, iar ajustarea finală realizată de rinichi se realizează în ore sau chiar în zile (26).

Activitatea ventilatorie

Activitatea ventilatorie are o contribuţie fundamentală la menţierea echilibrului acido-bazic al organismului prin eliminarea singurului acid volatil produs al metabolismului oxidativ şi al reacţiei H^+ eliberaţi prin disocierea acizilor nevolatili cu HCO^-. Acidul carbonic, în echilibru permanent cu CO_2 — produs zilnic în cantităţi de aproape 500 de ori mai mari decît toţi ceilalţi acizi la un loc —, se elimină permanent prin plămîni, fără a modifica pH lichidelor extracelulare. În capitolul „Reglarea respiraţiei" s-a precizat că $Paco_2$ reprezintă stimulul cel mai puternic al centrilor respiratori şi că orice modificări ale $Paco_2$ declanşează rapid modificări corespunzătoare ale ventilaţiei, care tind să readucă la normal $Paco_2$ şi valoarea raportului HCO_3^-/H_2CO_3.

Creşterea $Paco_2$, prin intensificarea metabolismului celular sau ca urmare a unor cauze care împiedică eliminarea CO_2 din organism, determină stimularea rapidă şi intensivă a ventilaţiei. Creşterea ventilaţiei este gradată la creşteri ale concentraţiei CO_2 în aerul

inspirat pînă la 10%, apoi se menţine la nivele constante şi la concentraţii care depăşesc 20% ventilaţia începe să scadă. Sensibilitatea răspunsului ventilator la creşterile $Paco_2$ este foarte mare, fiind suficiente creşteri ale $Paco_2$ de 2—3 mm Hg pentru ca hiperventilaţia să devină evidentă. Deoarece şi creşterea concentraţiei altor acizi în organism determină hiperventilaţie, mai redusă însă comparativ cu hipercapnia, s-a pus problema, încă neelucidată, dacă efectul stimulator respirator este al creşterii concentraţiei CO_2 sau al [H^+]. În cazul hipercapniei, prin stimularea ventilaţiei se elimină excesul de CO_2 şi consecutiv diminuă concentraţia H_2CO_3 (date fiind corelaţiile dintre CO_2 şi forma sa hidratată), în timp ce atunci cînd se acumulează acizi nevolatili, ai căror H^+ sînt tamponaţi de HCO^-, prin hiperventilaţie scade concentraţia H_2CO_2 şi ca urmare este normalizată valoarea tamponului bicarbonaţilor, în ambele situaţii valoarea pH fiind readusă la normal.

Diminuarea $Paco_2$, consecinţă a hiperventilaţiei, are ca urmare eliminarea unor cantităţi crescute de CO_2 şi deci modificarea valorii raportului HCO_3^-/H_2CO_3 prin scăderea numitorului. De exemplu, consecutiv hiperventilaţiei voluntare se produce o rărire a respiraţiilor, care poate ajunge pînă la apnee temporară, avînd ca urmare acumularea de CO_2, care se hidratează în H_2CO_3, readucînd la normal valoarea tamponului bicarbonaţilor. În cazurile în care a fost determinată de acumularea de acizi nevolatili, hiperventilaţia va persista atît timp cît există creşterea H^+, iar restabilirea normalităţii tamponului bicarbonaţilor se va face prin stimularea intensă a mecanismelor renale.

Din aceste date nu trebuie să se tragă concluzia că sistemul tampon al bicarbonaţilor plasmatici şi reglarea valorilor sale prin modificări ventilatorii reprezintă singurele mecanisme de tamponare a tuturor modificărilor [H^+] produse prin adăugarea sau pierderea de acizi sau de baze în lichidele organismului. În realitate, toate sistemele tampon din sînge se află în echilibru unul cu celălalt şi controlul ventilator asupra sistemului bicarbonaţilor se exercită secundar şi asupra celorlalte sisteme (26).

Activitatea renală

Activitatea renală este celălalt mecanism fundamental al reglării echilibrului acido-bazic, rinichii eliminînd cantităţile variabile de H^+ şi HCO^- în funcţie de necesităţi. Eliminările renale de H^+ eliberaţi prin ionizarea acizilor nevolatili şi recuperarea HCO_3^- filtraţi sînt funcţii tubulare separate, care au loc în segmente diferite ale nefronului, dar sînt strîns corelate, întrucît ambele cuprind secreţia de H^+ de către celulele tubulare. Acest proces este realizat de celulele tubilor proximali şi distali, dar sursa de H^+ este încă neprecizată, unii autori susţinînd că H^+ rezultă prin simpla disociere a H_2CO_3 sau a apei, în timp ce alţii preconizează intervenţia unor mecanisme mai complexe, asemănătoare celor care acţionează la nivelul celulelor mucoasei gastrice. Prezenţa anhidrazei carbonice în celulele tubulare care secretă H^+ şi deprimarea secreţiei de H^+ după administrarea de doze mari de inhibitori ai acestei enzime sugerează că H^+ ar proveni mai ales din disocierea H_2CO_3 produs local sub acţiunea anhidrazei carbonice.

Ionii H^+ sînt secretaţi în lichidul tubular prin schimb cu Na^+, pentru fiecare H^+ eliminat intrînd în celula tubulară un Na^+, pe baza unor gradiente electrice şi chimice. În lumenul tubular H^+ secretaţi vor fi eliminaţi, ca urmare a reacţiei cu principalele sisteme tampon urinare şi anume: cu HCO_3^- rezultînd CO_2 şi apă, cu

HPO_4^{2-} formînd $H_2PO_4^-$ și cu NH_3 generînd NH_4^+. În tubii proximali H^+ vor reacționa în special cu HCO_3^- formînd H_2CO_3, care se desface rapid în CO_2 și apă, iar CO_2 retrodifuzează imediat în celulele tubulare, contribuind la resinteza de H_2CO_3 care furnizează permanent H^+. Acest mecanism permite reabsorbția unor mari cantități de HCO_3^-, pentru fiecare mol de HCO_3^- înlăturat din lichidul tubular difuzează un mol de HCO_3^- din celulele tubulare în sînge. În tubii distali și colectori H^+ reacționează mai ales cu fosfatul dibazic generînd fosfat monobazic, sub această formă eliminîndu-se cea mai mare parte a acidității titrabile urinare. Mare parte a H^+ excretați în tubi, mai ales în condiții de acidoză, vor reacționa cu NH_3 generat în celulele tubilor proximali, distali și colectori prin desfacerea glutaminei, sub acțiunea glutaminazei, în acid glutamic și NH_3. Prin dezaminarea acidului glutamic rezultă cantități suplimentare de NH_3, în timp ce dezaminarea altor aminoacizi eliberează doar cantități reduse de amoniac. Fiind foarte difuzibil, NH_3 ajunge rapid în lichidul tubular, unde reacționează cu H^+ formînd NH_4^+, care va înlocui un Na^+ rezorbit din urina tubulară.

Reabsorbția din lichidul tubular a HCO_3^- se face concomitent și ca urmare a proceselor menționate anterior. La o valoare a filtrării glomerulare de aproximativ 100 ml/minut și la o concentrație plasmatică de 24 mEq HCO_3^-/litru, în decurs de 24 ore se filtrează peste 4 000 mEq HCO_3^-, care sînt reabsorbiți ulterior aproape în totalitate, 90% în tubii proximali și 10% în segmentele tubulare mai distale. Ionii HCO_3^- și Cl^- sînt reabsorbiți selectiv din lichidul tubular, ca principali ioni care însoțesc Na^+, pe măsura reabsorbției acestui cation. Dar HCO_3^- nu este ușor difuzibil și, de aceea, el este reabsorbit numai după ce a fost transformat în CO_2, prin mecanismele menționate, dependente de excreția continuă de H^+.

Echilibrul acido-bazic al organismului se menține în limite normale, atît timp cît prin activitatea corelată a mecanismelor fizico-chimice și fiziologice pot fi tamponate și apoi eliminate cantitățile de acizi și baze descărcate în lichidele organismului. În multiple stări patologice se poate ajunge la dereglări mai mult sau mai puțin severe ale echilibrului acido-bazic, ca urmare a depășirii capacității funcționale a mecanismelor de reglare sau a defectării lor, cu consecințe severe pentru organism (a se vedea capitolul respectiv).

Bibliografie selectivă

1. BAUER, C. — *Life Sci.*, 1969, 8 *(II)*, 1 041.
2. BETTICE, J. A., GAMBLE, J. L. — *Amer. J. Physiol.*, 1975, 229, 1 618.
3. BENESCH, R. E., BENESCH, R., RENTHAL, R., GRATZER, W. B. — *Nature (New Biol.)*, 1971, 234, 174.
4. BOUHUYS, A. — The Physiology of Breathing, Grune and Stratton Inc., New York-San Francisco-Londra, 1977, p. 99.
5. BREWER, G., EATON, J. W. — *Science* 1971, 171, 1 205.
6. CAIN, S. M., OTIS, A. B. — *J. appl. Physiol.*, 1961, 16, 1 023.
7. CHERNIACK, N. S., LONGOBARDO, G. S. — *Physiol. Rev.*, 1970, 50, 196.
8. COMROE, J. H. — Physiologie de la respiration, ed. a II-a, Masson et Cie., Paris, 1972, p. 165.
9. COMROE, J. H., FORSTER, R. E., DUBOIS, A. B., BRISCOE, W. A., CARLSON, E. — The Lung Clinical Physiology and Pulmonary Function Tests, Year Book Medical Publ. Inc., ed. a II-a, Chicago, 1962, p. 141.
10. DAVENPORT, H. W. — The ABC of Acid-Base Chemistry, ed. a VI-a, University of Chicago Press, Chicago, 1974.
11. DITTMER, D. S., GREBE, K. M. (sub red.) — Handbook of Physiology, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1958, p. 7.

12. FORSTER, R. E., CRANDALL, E. D. — *J. appl. Physiol.*, 1975, 38, 710.
13. GANONG W. F. — Review of Medical Physiology, ed. a VIII-a Lange Medical Publ., Los Altos, 1977, p. 494.
14. HYDE, R. W. — Influence of Carbonic Angydrase Activity on The Exchange of CO_2 Across The Alveolar-Cappilary Membrane. In: „CO_2, Chemical, Biochemical and Physiological Aspects" (sub red. *R. E. Forster, J. T. Edsall, A. B. Otis, F. J. W. Roughton)* NASA, SP-188, Washington, 1969, p. 261.
15. LAMBERTSON, CH. J. — Transport of Oxygen and Carbon Dioxide by The Blood. In: „Medical Physiology" (sub red. *V. B.*, Mountcastle), ed. a XIII-a, The C. V. Mosby Comp., Saint Louis, 1974, p. 1 399.
16. LENFANT, C., SULLIVAN, K. — *New. Engl. J. Med.*, 1971, 284, 1 298.
17. LLOYD, T. C. — Respiratory Gas Exchange and Transport. In: „Physiology" (sub red. *E. E., Selkurt)*, Little Brown and Comp., Boston, 1971, p. 451.
18. MAREN T. H., RAYBURN, C. S., LIDDELL, N. E. — *Science*, 1976, 191, 469.
19. MORARU, I., ALBU, A. — Ereditatea. In: „Patologie biochimică" (sub red. *I. Teodorescu Exarcu)*, Edit. medicală, Bucureşti, 1974, p. 71.
20. MURRAY, J. F. — The Normal Lung. W. B. Saunders Comp., Phyladelphia-Londra-Toronto, 1976, p. 160.
21. PERUTZ, M. R. — *New. Sci. and Sci. J* 1971, 50, 762.
22. PREDESCU, C., BRATU, V. — Structura hemoglobinei. În: „Hematologie clinică" (sub red. *Şt. Berceanu)*, Edit. medicală, Bucureşti, 1977, p. 73.
23. REICHART, E., CLAUDON, F., SALIERE, S. — *Bull. Europ. Physiopat. Resp.*, 1976, 12, 19.
24. SLONIM, B. N., HAMILTON, L. H. — Respiratory Physiology, ed. a II-a, The. C. V. Morby Comp., Saint Louis, 1971.
25. TENNEY, S. M., LAMB, T. W. — Physiological Consequences of Hyperventilation and Hypoventilation. In: „Handbook of Physiology" Sect. 3: Respiration, vol. II (sub red. *W. O. Fenn, H. Rahn)*, American Physiological Society, Washington, 1965, p. 979.
26. TEODORESCU EXARCU, I. (sub red.) — Patologie biochimică (Echilibrul acido-bazic), Edit. medicală, Bucureşti, 1974, p. 563.
27. WEST, J. B. — Respiratory Physiology. The Essential, Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1976.

RESPIRAȚIA CELULARĂ

Procesele prin care principiile alimentare ingerate sînt degradate în forme absorbabile, care ulterior vor fi utilizate pentru sinteza *de novo* a unor macromolecule sau în vederea eliberării energiei lor chimice potențiale, au loc într-o serie succesivă de etape. La nivel celular obținerea de energie liberă, necesară proceselor de sinteză sau altor procese specifice sau nespecifice, este rezultatul degradării moleculelor organice în cadrul suitei de reacții complexe ale metabolismelor intermediare. Ca urmare a acestor reacții, în care au loc procese succesive de hidratare, decarboxilare, dehidrogenare etc., substanțele energogenetice cu structură complexă sînt treptat transformate în molecule cu un edificiu structural din ce în ce mai mic, concomitent generîndu-se însă și diverși produși de catabolism, dintre care unii sînt reutilizați și alții trebuie eliminați.

Rațiunea existenței sistemelor funcționale de aport și transport al O_2 din aerul atmosferic către celule și al CO_2 de la celule către plămîni este reprezentată, în ultimă instanță, de necesitatea asigurării energogenezei celulare și a prevenirii acumulării celulare a unor metaboliți. Astfel, în timp ce numai o cotă redusă de O_2 este incorporată direct în molecula unor substraturi în cadrul unor procese de sinteză sau de catabolism, cea mai mare parte a O_2 ajuns la celule servește ca acceptor terminal al electronilor rezultați prin procesele de oxidare a substratelor energogene; de asemenea CO_2 produs în cursul metabolismului celular trebuie eliminat prompt pentru a nu influența reacția chimică a mediului celular.

Suma proceselor prin care oxigenul este cedat celulelor și este utilizat, în special ca acceptor pentru hidrogenul provenit din metabolismul intermediar și prin care bioxidul de carbon, rezultat al reacțiilor succesive de dehidrogenare și decarboxilare, părăsește celulele în care ia naștere pentru a trece în sînge, definește respirația celulară.

Mecanismele de transfer al oxigenului din sînge la nivel celular

Transportat de către sînge, legat de hemoglobină ori dizolvat, oxigenul molecular este cedat la nivel capilar sistemelor enzimatice celulare.

Capitol elaborat de Dr. Cananău Sorin

Transferul oxigenului, din sîngele capilar către sediile intracelulare de utilizare, are loc în principal printr-un proces de difuziune, proces ce poate fi definit drept o tendință pasivă a moleculelor de a se mișca dintr-o regiune

în care se găsesc în concentrație mai mare către o alta în care concentrația lor este mai mică. În situațiile în care procesul de difuziune are loc între medii cu densități diferite, așa cum se întîmplă în cazul difuziunii gazelor din aer în sînge sau din sînge către lichidele intracelulare, este mai corectă raportarea mișcării moleculelor în funcție de presiunea lor parțială, decît în funcție de concentrație.

Difuziunea gazelor prin endoteliul capilar și prin membranele celulare depinde de o serie de factori sistematizați de Krogh sub forma ecuației de difuziune:

$$\frac{dQ}{dt} = -AD\frac{P}{x}$$

în conformitate cu care, rata de mișcare a unui volum de gaz (Q), în unitatea de timp (t), dintr-o parte în alta a unei membrane, este în funcție de gradientul de presiune (P), distanța de difuziune (x), suprafața membranei de difuziune (A) și coeficientul de difuziune (D), constantă a cărei valoare este în funcție de solubilitatea și greutatea moleculară a gazului.

Gradientul de presiune

Gradientul de presiune este reprezentat de diferența dintre presiunile parțiale ale oxigenului din sîngele capilar și din regiunile intracelulare la nivelul cărora are loc utilizarea lui. La nivelul capătului arterial al capilarului presiunea parțială a oxigenului (Pao_2) are o valoare de 90 mm Hg. Măsurarea presiunii parțiale a oxigenului, la nivelul diferitelor regiuni ale unei celule în care are loc utilizarea oxigenului, evidențiază diferențe în funcție de intensitatea proceselor metabolice, regiunile cu intensă activitate metabolică avînd presiunea parțială cea mai scăzută (de exemplu la nivelul crestelor mitocondriale s-au înregistrat valorile minime ale presiunii parțiale ale oxigenului intracelular, sub 1 mm Hg) (8). Ca urmare se admite că un gradient de presiune de aproximativ 89 mm Hg asigură o difuziune eficientă a oxigenului către locul de utilizare.

Valoarea gradientului de difuziune nu rămîne întotdeauna constantă, ci este condiționată de o serie de factori. Astfel, scăderea Pao_2, indiferent de originea ei, poate fi urmată de scăderea gradientului de difuziune, la fel ca și activitatea metabolică tisulară, ale cărei consecințe depind de specificul țesutului, substratul utilizat pentru oxidare, activitatea țesutului la un moment dat etc. În condiții normale tendința la scădere a gradientului de presiune, ca urmare a difuziunii oxigenului din plasmă către țesuturi, este rapid compensată prin scăderea saturării hemoglobinei cu oxigen.

Scăderea gradientului de presiune poate afecta notabil procesul de difuziune. De exemplu, s-a arătat că atunci cînd presiunea parțială extracelulară a oxigenului a scăzut sub 35 mm Hg s-a produs o scădere corespunzătoare a consumului de oxigen al celulei musculare striate (25). Ținînd cont de faptul că presiunea parțială a oxigenului la nivelul crestelor mitocondriale este 1 mm Hg, rezultă că pentru pătrunderea la nivelul mitocondriilor a unui volum de oxigen necesar desfășurării cu viteză normală a reacțiilor enzimatice ce alcătuiesc lanțul respirator, este necesar un gradient de presiune de minimum 34 mm Hg. Dar gradientul de presiune necesar bunei desfășurări a reacțiilor enzimatice nu este același pentru toate țesuturile, la nivelul mușchiului cardiac fiind de numai 4—5 mm Hg.

Distanța de difuziune

Distanța de difuziune a gazelor, dinspre lumenul vascular către interiorul celulelor sau invers, este condiționată

de grosimea peretelui capilar, mărimea spațiului interstițial, gradul de hidratare celulară, dar și de numărul vaselor funcționale pe unitatea de volum tisular. În cazul rinichiului — organ cu o vascularizație foarte bogată — se consideră că distanța de difuziune maximă nu depășește dimensiunile unei celule (aproximativ 8 μ), ceea ce face ca gradientul de presiune necesar procesului de difuziune să fie foarte mic, în jur de 0,7 mm Hg. În cazul țesutului cerebral, datorită numărului redus de vase pe unitatea de volum tisular, distanța de difuziune este apreciată la aproximativ 22 μ și în consecință, gradientul de difuziune dintre presiunea parțială a O_2 la suprafața capilarului și presiunea parțială a O_2 la nivelul celulelor adiacente acestuia este mai mare, variind în jurul a 8 mm Hg (19).

Suprafața de difuziune

Suprafața de difuziune depinde în primul rînd de numărul vaselor permeabile pe gram de țesut. În condiții de repaus circulația sîngelui prin unitățile microcirculației are loc în special prin canalele arterio-venoase preferențiale, marea majoritate a sfincterelor fiind închise. Creșterea nivelului proceselor metabolice într-un anumit țesut impune o creștere corespunzătoare a consumului de oxigen și, ca urmare, se deschid sfincterele capilare și crește numărul capilarelor permeabile, modificări care măresc suprafața de difuziune și concomitent diminuă distanța de difuziune, îmbunătățind procesul de difuziune a gazelor și în condițiile în care gradientul de presiune nu se modifică sau chiar scade. Îmbunătățirea difuziunii prin creșterea suprafeței de difuziune prin neoformare de capilare, reprezintă unul din mecanismele de adaptare ale celulei musculare la condiții de antrenament și al altor țesuturi în condiții de hipoxie cronică.

Coeficientul de difuziune a gazelor în lichide

Coeficientul de difuziune a gazelor în lichide este constant fiecărui gaz și depinde de greutatea moleculară a gazului și de solubilitatea lui în lichide (apă). Dacă se consideră coeficientul de difuziune al O_2 egal cu unitatea, coeficientul de difuziune al CO_2 este de 30 de ori mai mare, diferență care explică vitezele de difuziune apropiate ale celor două gaze, în condițiile în care gradientul de difuziune pentru CO_2 este mult mai mic decît pentru O_2.

Timpul de difuziune

Timpul de difuziune — timpul de tranzit al sîngelui prin vasele la nivelul cărora are loc procesul de difuziune — poate influența volumul de gaze ce trece dinspre vase spre țesut. În condiții normale timpul de tranzit al sîngelui prin vasele unde au loc schimburile de gaze, nu este suficient de lung încît să permită difuziunea gazelor pînă la echilibrarea presiunilor lor parțiale din sînge și țesuturi. Acest proces de limitare a difuziunii reprezintă una din cauzele pentru care valoarea medie a presiunii parțiale a oxigenului în sîngele venos este de aproximativ 40 mm Hg, în timp ce la nivel tisular media este de aproximativ 20 mm Hg.

La originea acestei diferențe dintre presiunile parțiale ale oxigenului din sîngele venos și țesuturi stă și faptul că în marea majoritate a teritoriilor vasculare, în condiții de repaus vasele capilare permeabile sînt în număr redus, ceea ce face ca sîngele să circule în special prin vasele de șunt, puțin permeabile pentru gazele sanguine.

Modalitățile de utilizare a oxigenului la nivel celular

Modalitățile de utilizare a oxigenului molecular la nivelul organitelor celulare sînt diverse. Astfel reacțiile prin care se realizează oxidarea substratului pot fi împărțite în: reacții de incorporare directă și reacții în care oxigenul reprezintă acceptorul de hidrogen sau de electroni.

Reacțiile de incorporare directă a oxigenului în moleculele organice se realizează prin includerea în substrat a unei molecule sau a unui atom de oxigen.

Reacțiile în care sînt incorporați în substrat (D) doi atomi de oxigen, sînt catalizate de dioxigeneze (sau oxigentransferaze) și au drept rezultat formarea unui derivat dihidroxilat:

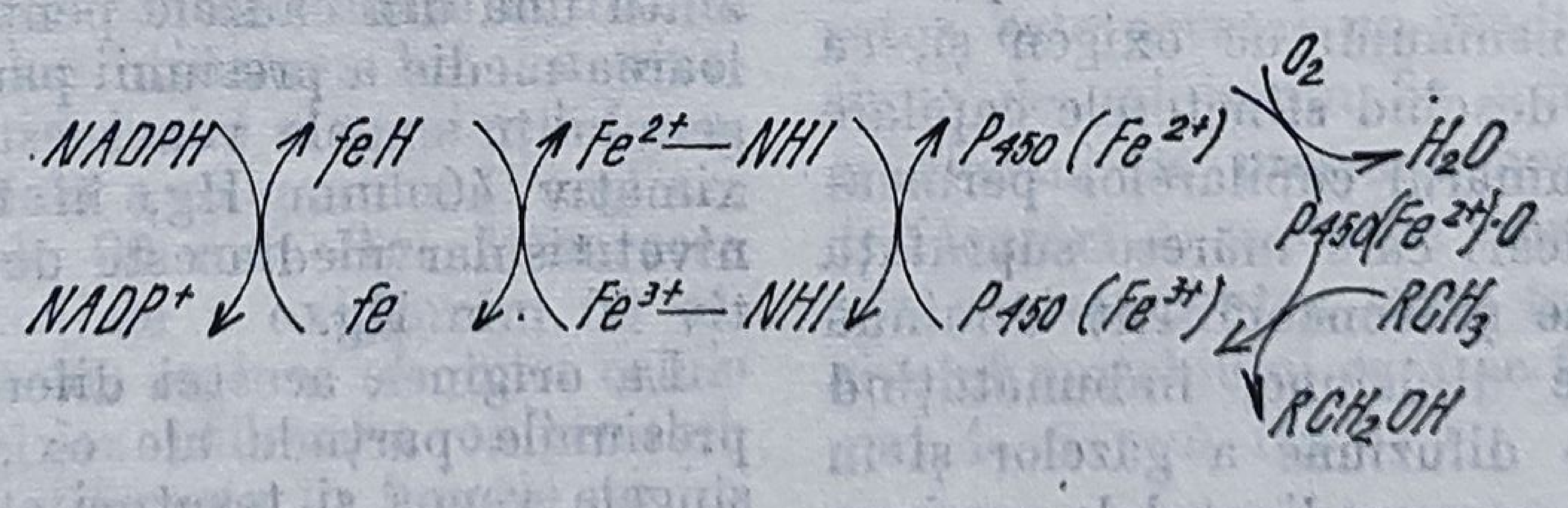
$$[DH_2 + O_2 \rightarrow D(OH_2)]$$

Acest tip de reacții este relativ rar întîlnit (transformarea triptofanului în formilkinurenină sub acțiunea unei triptofanpirolaze, enzimă ce conține fierul drept grup prostetic, sau conversiunea mioinozitolului în D-glucuronat în prezența unei inozitoloxigenaze).

Reacțiile în care are loc incorporarea unui singur atom de oxigen în substrat sînt catalizate de monooxigenaze (ori hidroxilaze), enzime localizate în general microsomial, excepție făcînd fenilalaninhidroxilaza, prezentă în citoplasmă. Din cei doi atomi ai moleculei de oxigen unul este inclus în substrat (D), iar celălalt participă la formarea unei molecule de apă cu hidrogenul cedat de un cosubstrat (X) donator de electroni:

$$DH_2 + O_2 + XH_2 \rightarrow DH(OH) + X + H_2O$$

Multe din reacțiile de hidroxilare au loc în procesele de sinteză sau de catabolism ale hormonilor steroizi. Hidroxilazele ce catalizează acest tip de reacții (11 β-hidroxilaza, 21 α-hidroxilaza etc.) au drept grup prostetic citocromul P_{450}, care funcționează ca activator al oxigenului molecular și transportă un atom de oxigen pe substrat cu formare de apă. Donatorul ultim de hidrogen este reprezentat de adrenodoxină, o feroproteină redusă nehemінică (NHI), iar donatorul inițial de hidrogen este NADPH, care reduce NHI, sub influența unei flavinenzime (fe):



Prin reacții similare de hidroxilare sînt catabolizate la nivelul ficatului o serie de medicamente (morfina, anilina, benzpirenul, aminopirina etc.), enzimele implicate în aceste reacții fiind prezente în fracțiunea microsomială, alături de citocromul P_{450}, iar donatorii inițiali de hidrogen fiind NADPH și NADH.

Reacțiile în cadrul cărora are loc incorporarea directă a oxigenului în molecula substratului nu sînt implicate

în generarea de energie la nivel celular, ci servesc în general la sinteza de steroizi, pigmenți, acizi grași etc., sau la catabolismul unor diferiți produși printre care: steroizi, droguri, hidrocarburi policiclice, insecticide, acizi grași, degradarea hemului în bilirubină etc. În cursul acestor reacții se utilizează aproximativ 10% din totalul de oxigen consumat de organism.

Reacțiile în care oxigenul servește ca acceptor de hidrogen ori de electroni proveniți din substrat (D), numite și reacții de dehidrogenare, sînt catalizate de un grup de enzime numite oxidaze:

$$DH_2 + 1/2\,O_2 \xrightarrow{\text{oxidaze}} D + H_2O$$

Această modalitate de utilizare a oxigenului este extrem de prețioasă, fiind legată direct de procesele de furnizare a energiei necesare organismului.

În cadrul acestui tip de reacții procesul de oxidare are loc simultan cu un proces de reducere, deoarece molecula oxidată cedează electronul unui acceptor, care primindu-l se reduce și de aceea aceste reacții sînt denumite curent reacții de oxidoreducere.

Dat fiind faptul că reacțiile de oxidoreducere au loc prin transport de electroni, ele pot avea drept consecință creearea unei diferențe de potențial electric între termenii reacției, denumită potențial de oxidoreducere, sau potențial redox (E). Dacă de exemplu se măsoară diferența de potențial dintre un amestec a două soluții (dintre care una conține forma oxidată a unei molecule și cealaltă forma redusă) și o lamă de platină, valoarea diferenței de potențial (exprimată în milivolți) depinde de proporția dintre forma redusă și cea oxidată. Ținînd seama că un sistem oxidoreducător reprezintă un caz particular al unei pile electrice de concentrare, diferența de potențial (E) se poate calcula cu ajutorul formulei lui Nernst:

$$E = E_0 + \frac{RT}{nF} \log \frac{C_{ox}}{C_{red}}$$

în care:

R = constanta gazelor perfecte;
T = temperatura absolută;
C_{ox} = concentrația formei oxidate;
C_{red} = concentrația formei reduse;
F = farad;
n = numărul electronilor care se transferă în procesul de oxidoreducere;
E_0 = valoarea potențialului E pentru situația specială în care $C_{ox} = C_{red}$.

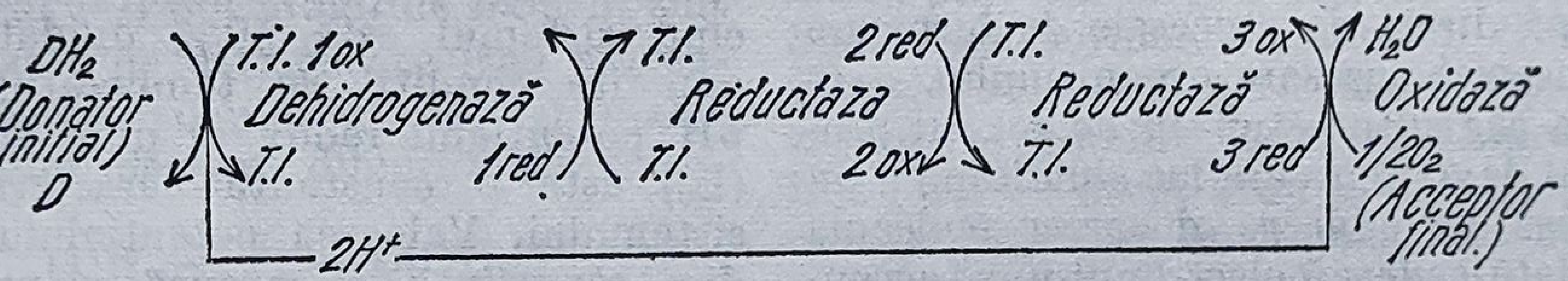
În situația în care $C_{ox} = C_{red}$, valoarea potențialului redox este egală cu E_0 și de aceea E_0 poate fi definit ca potențialul de oxidoreducere al unui sistem dat pentru cazul particular cînd sistemul este 50% oxidat. În anumite condiții de temperatură și pH potențialul redox al unui sistem (E_0') este o constantă caracteristică sistemului. Valoarea potențialului redox reprezintă o măsură a puterii oxidante ori reducătoare a unui sistem, dacă se ține seama că cu cît potențialul de oxidoreducere este mai mare cu atît capacitatea de oxidare va fi mai mare și cu cît valoarea potențialului redox este mai negativă cu atît sistemul va fi mai reducător. De aceea cunoașterea potențialului de oxidoreducere al unui sistem permite precizarea poziției sistemului în lanțul unor reacții de oxidare. Atunci cînd diferența dintre două potențiale de oxidoreducere a două sisteme este mai mare, reacția este practic ireversibilă și se însoțește de eliberarea unei importante cantități de energie sub formă de căldură. În celulele vii diferențele dintre potențialele redox sînt mici și se eșalonează între −0,65 V și +0,81 V (25°C și pH 7) și de aceea reacțiile sînt relativ reversibile,

iar cantitatea de energie eliberată este redusă (la o diferență de potențial de 0,10 V, pentru transferul a doi electroni, valoarea energiei eliberate este de 4 600 calorii).

În paralel cu studiile care au elucidat mecanismele de bază ale reacțiilor de oxidoreducere, cercetările efectuate de Warburg, Wieland, Keilin, Szent-Györgyi etc. au precizat modalitățile de utilizare a oxigenului de către organismele vii, demonstrînd că în cadrul celulei vii O_2 nu oxidează direct carbonul ci numai hidrogenul, formînd cu el molecula de apă, iar apariția CO_2 se datorește unei suite de reacții de dehidrogenare, hidratare și decarboxilare. În concepția inițială, Warburg considera că enzima pe care o descoperise — fermentul roșu respirator — catalizează activarea oxigenului și combinarea lui cu substratul. Ulterior, Wieland susținea că oxidarea substratului se realizează doar printr-o serie succesivă de reacții de dehidrogenare catalizate de enzime specifice, denumite dehidrogenaze. Descoperirea de către Keilin a unui grup de enzime respiratorii, pe care le-a denumit sistemul citocromilor, a făcut ca cele două concepții anterioare să fie conciliate, devenind evident că majoritatea substratelor sînt oxidate prin ambele tipuri de reacții.

Procesul oxidării biologice este inițiat printr-un proces de dehidrogenare, iar hidrogenul rezultat din degradarea substratului este desfăcut într-un proton (H^+) și un electron care ulterior este transferat către molecula de oxigen, prin intermediul unor transportori intermediari de electroni alcătuind lanțul respirator, care sînt interpuși între donatorul inițial de hidrogen (DH_2) și oxigenul ce servește ca acceptor final de electroni. Acești transportori intermediari (T.I.) intervin inițial sub forma lor oxidată și prin fixarea electronilor sînt transformați în forma lor redusă, care va transfera electronii unui alt transportor, inițial în formă oxidată, retransformîndu-se în forma inițială oxidată. În etapa finală, ionii de hidrogen reacționează cu oxigenul molecular activat, reacție catalizată de o oxidază (fermentul roșu al lui Warburg numit curent citocromoxidază).

În principiu secvența reacțiilor se prezintă astfel:



sau în total:

$$DH_2 + 1/2\ O_2 \xrightarrow{C_1,\ C_2,\ C_3 \ldots C_n} D + H_2O$$

Lanțul respirator

Din cele prezentate anterior rezultă că cea mai mare parte a O_2 cedat țesuturilor este utilizat ca acceptor final pentru electroni. Sursa de electroni este reprezentată de produșii intermediari ai principalelor căi de degradare a glucozei, acizilor grași și aminoacizilor.

Scindarea glucozei

Scindarea glucozei la acid piruvic și acid lactic pe calea Embden-Meyerhof-Parnas are loc în două mari

etape (fig. 64); în prima etapă glucoza este fosforilată și apoi scindată în două molecule glucidice cu trei atomi de carbon (3-fosfogliceraldehidă), care într-o a doua etapă sînt transformate în acid lactic. Cea de a doua etapă începe printr-o reacție de oxidare a grupării aldehidice din moleculele de 3-fosfogliceraldehidă la o grupare carboxil, formînd un produs intermediar — acidul 1—3 difosfogliceric. Reacția este catalizată enzimatic de gliceraldehidfosfatdehidrogenază și necesită în mod obligator prezența NAD^+ și ADP. Energia de oxidare degajată în cursul acestei reacții este conservată sub forma unei legături fosfatmacroergice. Hidrogenul transferat de la gruparea aldehidică a 3-fosfogliceraldehidei (substratul) este preluat de NAD^+, care se reduce la NADH. În cazul în care glicoliza are loc în condiții de aerobioză, hidrogenul este preluat în lanțul respirator, iar NAD^+ este reutilizat.

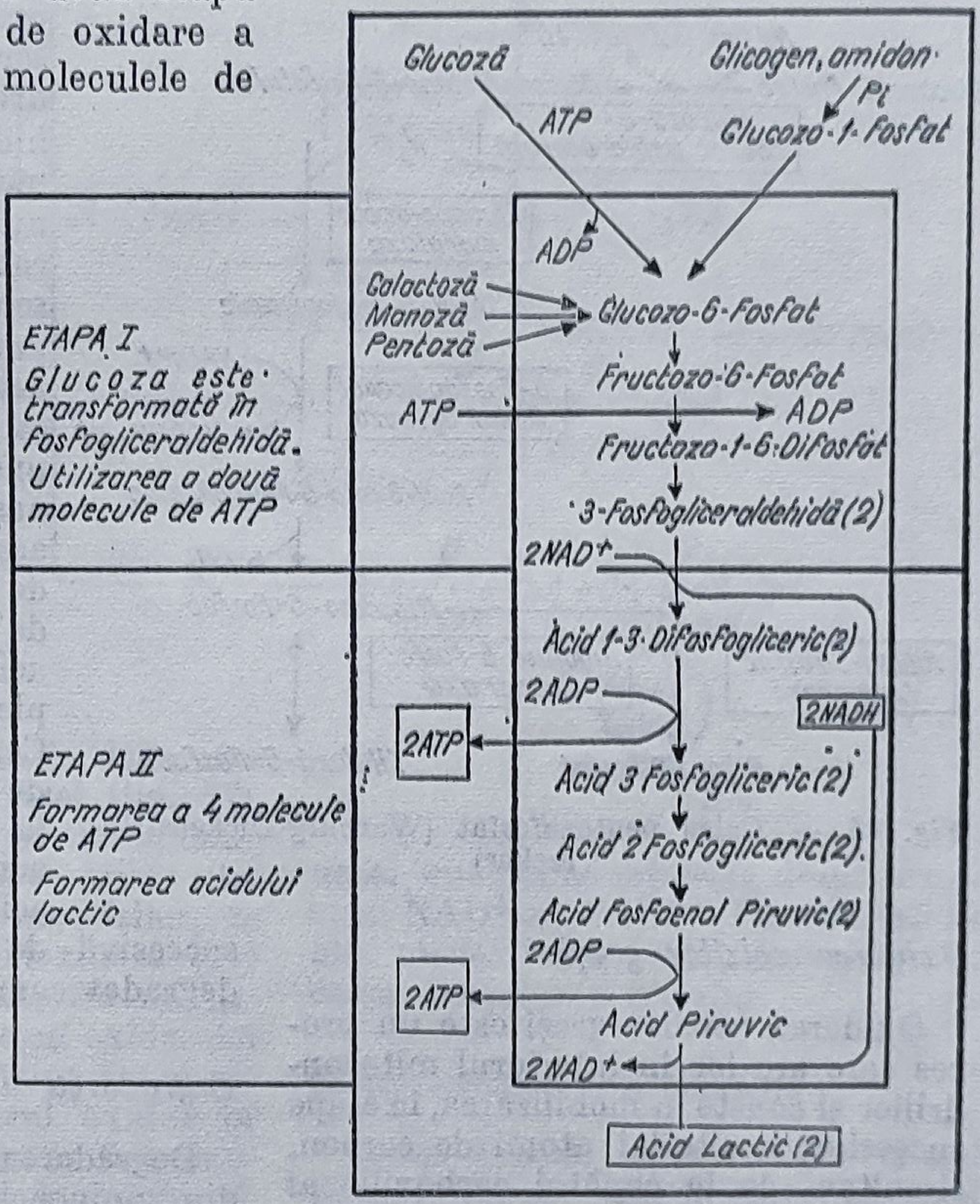


Fig. 64 — Calea de degradare anaerobă a glucozei (Embden-Meyerhof-Parnas)

Metabolizarea glucozei în unele țesuturi (ficat, glandă mamară în timpul activității secretorii, testicul, tiroidă, suprarenală, țesut adipos) se realizează nu numai pe calea Embden-Meyerhof-Parnas, ci și printr-o cale alternativă — calea pentozofosfat (Warburg-Dickens-Horecker). În cadrul acestei căi (fig. 65) subtratul oxidat, furnizor de hidrogen este reprezentat de glucoză-6-fosfat și acidul 6-fosfogluconic, iar hidrogenul care a redus $NADP^+$ la NADPH poate fi

cedat transportorilor de hidrogen din lanţul respirator sau, mai adesea este utilizat, în afara mitocondriilor, în procesele de sinteză a hormonilor steroizi ori a unor aminoacizi.

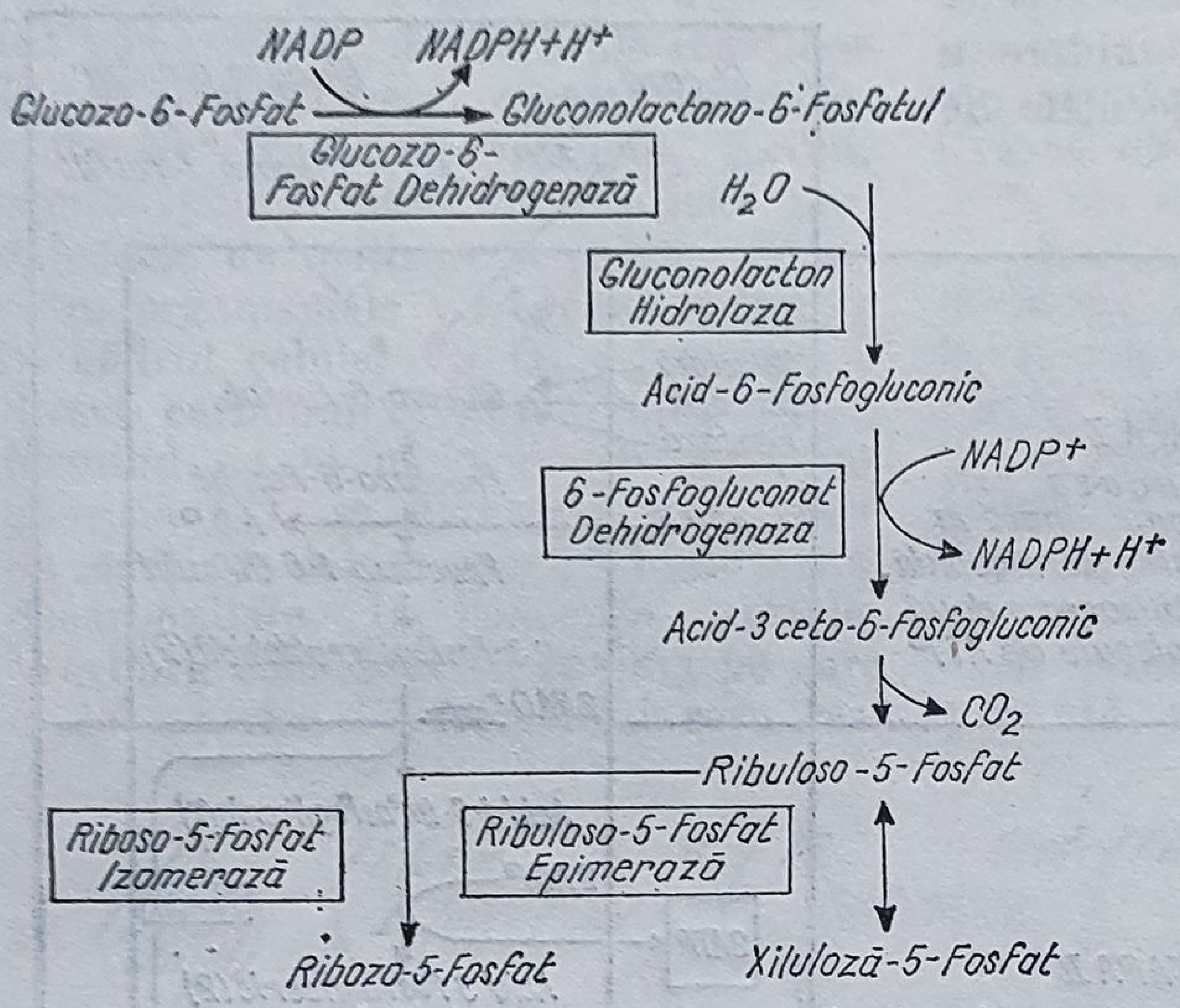


Fig. 65 — Calea pentozofosfat (Warburg-Dickens-Horecker)

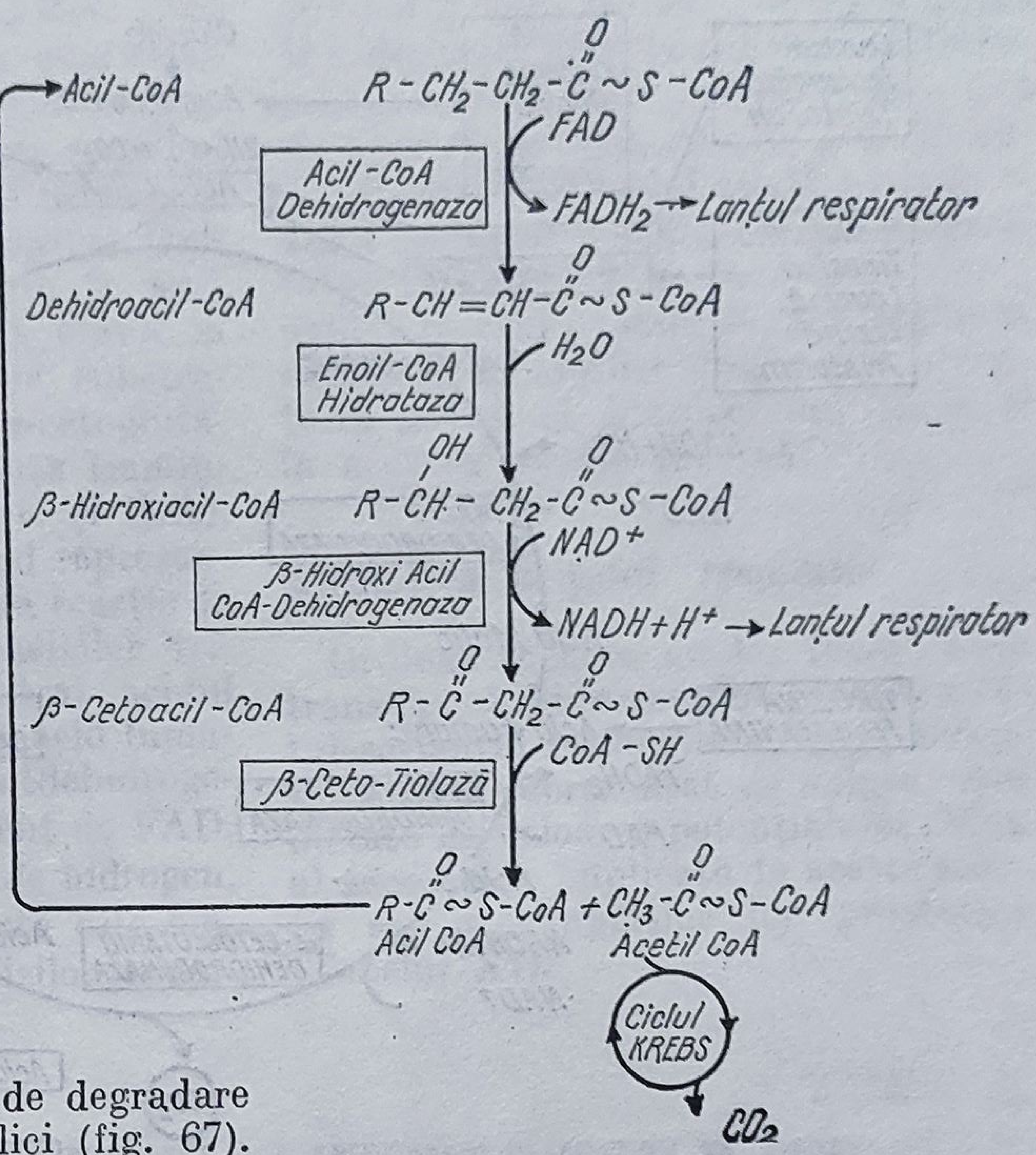
Oxidarea acizilor graşi

Oxidarea acizilor graşi este un proces care are loc în interiorul mitocondriilor şi constă în mobilizarea, în etape succesive, a cîte doi atomi de carbon, simultan, de la capătul carboxilic al moleculei de acid gras cuplat cu CoA, respectiv acil-CoA (β-oxidare). Într-o primă etapă a procesului (fig. 66) sînt mobilizaţi 2 atomi de hidrogen de la carbonii α şi β, reacţie catalizată de o acil-CoA-dehidrogenază, enzimă ce conţine flavinadenindinucleotidul (FAD). Flavinadenindinucleotidul redus ($FADH_2$) va transfera cei doi atomi de hidrogen lanţului respirator, prin intermediul unei flavoproteine de transfer a electronilor (FTE). Acidul gras nesaturat astfel format este hidratat, rezultînd β-hidroxiacil-CoA, compus care printr-o nouă dehidrogenare la carbonul β (sub acţiunea catalitică a unei β-hidroxiacil-CoA-dehidrogenaze) formează un β-cetoacid-CoA. Atomii de hidrogen rezultaţi din cea de a doua dehidrogenare sînt preluaţi de NAD^+, care serveşte în această reacţie drept acceptor specific de hidrogen, iar NADH format va transfera hidrogenul preluat lanţului respirator. În ultima etapă a secvenţei de reacţii presupusă de oxidarea unui acid gras, β-cetoacid-CoA este clivat sub acţiunea unei β-cetotiolaze, dînd naştere unei molecule de acetil-CoA şi unei molecule de acid gras cu doi atomi de carbon mai puţin ca acidul gras iniţial, care cuplează o altă moleculă de CoA (acil-CoA). Molecula de acetil-CoA va fi oxidată la CO_2 şi H_2O în ciclul acizilor tricarboxilici, iar acil-CoA, printr-o serie succesivă de reacţii oxidative, va fi degradat complet pînă la acetil-CoA.

Degradarea oxidativă a aminoacizilor

Degradarea oxidativă a unei părţi din aminoacizii de provenienţă exogenă ori endogenă ca sursă de energie celulară are loc adeseori, deşi în general ei sînt utilizaţi pentru sinteza moleculelor proteice ori a altor biomolecule. Căile metabolice de degradare a aminoacizilor sînt extrem de complexe şi variabile în funcţie de specie, ţesut, vîrstă, profilul nutriţional şi necesităţile metabolice. Căile iniţiale de catabolism (decarboxilarea, dezaminarea oxidativă, transaminarea) au ca rezultat producerea unor variaţi compuşi intermediari, care au

Fig. 66 — Oxidarea acizilor grași.



drept cale comună finală de degradare ciclul acizilor tricarboxilici (fig. 67).

În cursul reacțiilor de dezaminare oxidativă are loc într-o primă etapă dehidrogenarea aminoacizilor, în prezența unei aminoacidoxidaze care conține ca grupare prostetică un flavinnucleotid (FMN în cazul oxidazelor ce catalizează transaminarea L-aminoacizilor și FAD în cazul oxidazelor ce intervin în transaminarea D-aminoacizilor), rezultînd un α-iminoacid, care prin hidratare spontană formează un α-cetoacid și o moleculă de amoniac. Moleculele reduse de FMN și FAD pot fi reoxidate, fie direct prin intervenția oxigenului molecular, fie prin introducerea lor în lanțul respirator.

Acidul glutamic care ia naștere printr-o reacție de transaminare, în cadrul căreia gruparea aminică este transferată acidului α-cetoglutaric, suferă un proces de dezaminare oxidativă, în prezența glutamatdehidrogenazei, enzimă ce folosește drept cosubstrat NAD^+ ori $NADP^+$. Formele reduse ale nucleotizilor sînt reoxidate pe calea lanțului respirator.

Ciclul acizilor tricarboxilici

Ciclul acizilor tricarboxilici (ciclul Krebs) este cea mai importantă sursă de hidrogen pentru sistemele enzimatice care alcătuiesc lanțul respirator, ceea ce este lesne de înțeles dată fiind poziția centrală a acestui ciclu în scindarea finală a variaților produși intermediari de degradare a glucozei, acizilor grași, aminoacizilor (fig. 67). Ciclul acizilor tricarboxilici este alcătuit dintr-o succesiune ciclică de reacții de decarboxilare, oxidoreducere, hidratare, catalizate de enzime cu localizare mitocondrială. În prima etapă a ciclului are loc condensarea restului acetil (provenit din degradarea aci-

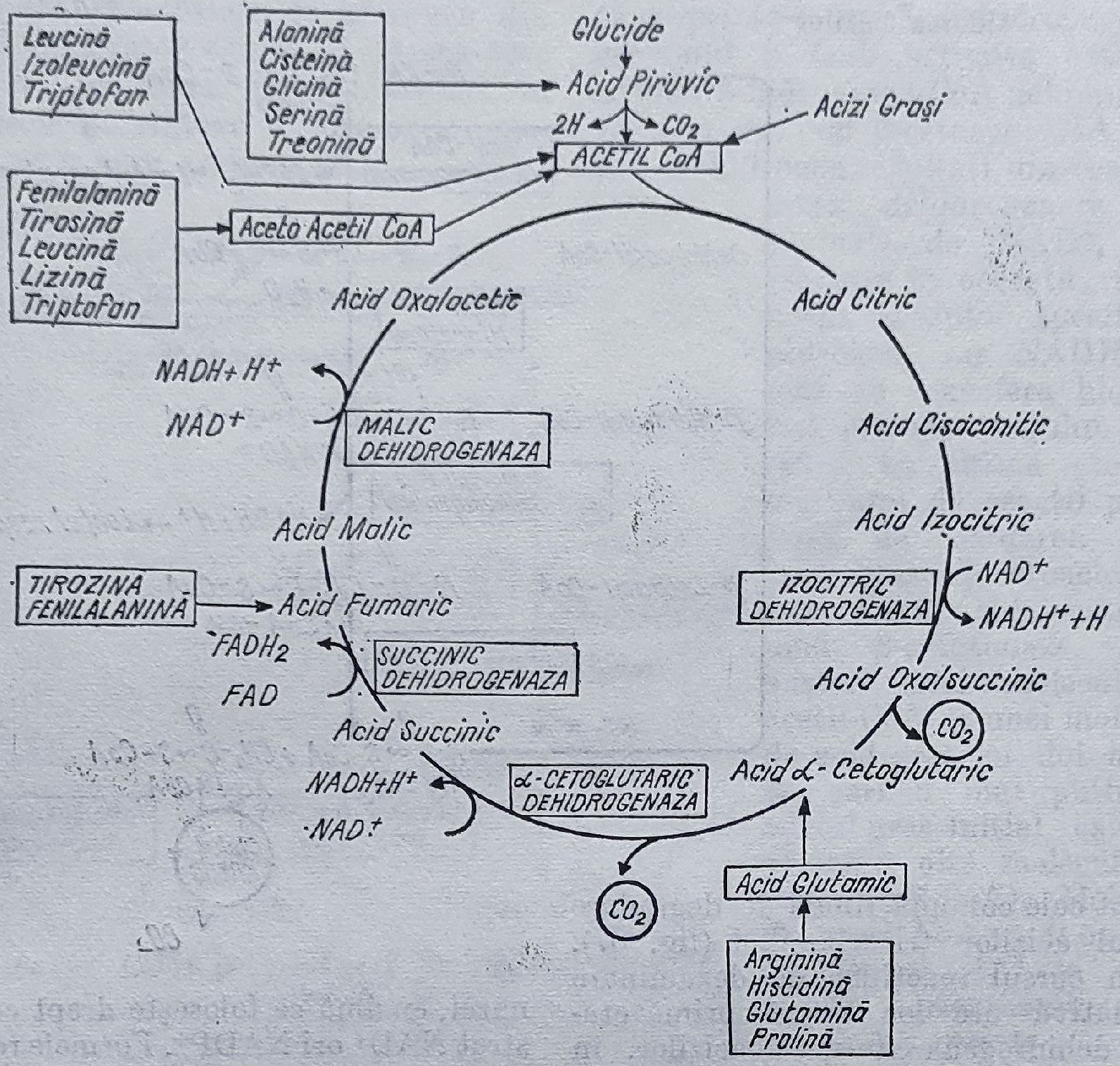


Fig. 67 — Ciclul acizilor tricarboxilici (Krebs).

dului piruvic, a acizilor grași ori a unor aminoacizi) cu cei patru atomi de carbon ai acidului oxalacetic, rezultînd acidul citric cu șase atomi de carbon. În cursul secvenței de reacții a ciclului care regenerează acidul oxalacetic, sînt pierduți doi atomi de carbon sub formă de CO_2 și se produc patru perechi de atomi de hidrogen, prin reacții enzimatice de dehidrogenare.

Prima reacție de dehidrogenare este reprezentată de transformarea acidului izocitric în acid oxalsuccinic, reacție catalizată de izocitratdehidrogenază, enzimă mitocondrială cuplată cu NAD^+, care reprezintă acceptorul de hidrogen ce urmează să fie cedat lanțului respirator[1]. Creșterea concentrației intracelulare de ADP, probabil ca urmare a unei scindări excesive a ATP, stimulează activitatea izocitrat-dehidrogenazei și, deci, a oxidării acidului izocitric, ceea ce va avea drept consecință creșterea ratei de reacție în ciclul acizilor tricarboxilici, cu stimularea în ultimă analiză a fosforilării oxidative a ADP la ATP. Viteza reacției este diminuată în condițiile în care are loc creșterea intracelulară

[1] Este de notat existența unei izocitrat-dehidrogenaze cuplată cu $NADP^+$, cu localizare mitocondrială dar și citosolică. NADPH ce ia naștere în aceste condiții nu este oxidat pe calea lanțului respirator, ci poate fi utilizat în reacții de biosinteză secundare.

a concentrației ATP și NADH, ceea ce sugerează că reacția de oxidare a acidului izocitric la acid succinic reprezintă o etapă la nivelul căreia se poate exercita controlul asupra vitezei reacțiilor ciclului acizilor tricarboxilici. Oxidarea acidului α-cetoglutaric la succinil-CoA reprezintă o altă etapă în care are loc dehidrogenarea substratului sub influența unei α-cetoglutaratdehidrogenaze (în prezența tiaminpirofosfatului, acidului lipoic și CoA), acceptorul de hidrogen fiind reprezentat de NAD^+. Cea de a treia reacție de dehidrogenare din ciclul acizilor tricarboxilici are drept substrat acidul succinic, care este oxidat la acid fumaric, sub acțiunea succinatdehidrogenazei, enzimă legată covalent de FAD, care reprezintă acceptorul de hidrogen. Trebuie subliniat că aceasta este singura reacție din ciclul acizilor tricarboxilici în care are loc transferul direct al hidrogenului de la substrat la flavoproteine, fără intermediul NAD^+. Cea de a patra pereche de atomi de hidrogen furnizați de ciclul acizilor tricarboxilici lanțului respirator, este rezultatul dehidrogenării acidului malic, oxidat la acid oxalacetic, sub acțiunea catalitică a malatdehidrogenazei, acceptorul inițial al hidrogenului fiind și în această reacție tot NAD^+.

Alcătuirea lanțului respirator

Ordinea în care au loc reacțiile de transfer al hidrogenului — care alcătuiesc lanțul respirator — către acceptorul final reprezentat de oxigen, este dictată de valoarea potențialului redox al enzimelor implicate în aceste reacții sau a grupărilor lor prostetice (Tabelul XI).

TABELUL XI

VALORILE POTENȚIALELOR DE OXIDOREDUCERE ALE PRINCIPALELOR SISTEME TRANSPORTOARE ALE LANȚULUI RESPIRATOR ȘI ALE UNOR SUBSTRATURI

Sisteme transportoare	E'_0	Substraturi	E'_0
$NAD(P)^+H/NAD(P)^+$	—0,320	acid succinic/acid α-cetoglutaric	—0,670
Flavină H_2/flavină	—0,185	oxoacid/oxoacetil-CoA	—0,500
cit b(Fe^{2+})/cit b(Fe^{3+})	+0,050	acid malic/acid piruvic	—0,330
Co QH_2/Co Q	+0,100	acid acetoacetic/ acid hidroxibutiric	—0,270
cit c_1(Fe^{2+})/cit c_1(Fe^{3+})	+0,210	acid piruvic/acid lactic	—0,190
cit c(Fe^{2+})/cit c(Fe^{3+})	+0,230	acid oxalacetic/acid malic	—0,170
cit a(Fe^{2+})/cit a(Fe^{3+})	+0,290	acid fumaric/acid succinic	+0,030
cit a_3(Fe^{2+})/cit a_3(Fe^{3+})	+0,350	$H_2O/{}^1/_2\ O_2$	+0,820

Astfel componenta care cedează hidrogenul oxidîndu-se are întotdeauna un potențial redox cu valoare mai mică decît a componentei care se reduce acceptînd hidrogenul. În consecință componentele lanțului care preiau hidrogenul de la nivelul substratului vor avea potențialul redox negativ, iar cele

care-l cedează acceptorului vor avea potenţialul redox cel mai mare. (fig. 68).

Aşa cum s-a arătat anterior, atomii de hidrogen provin din dehidrogenarea

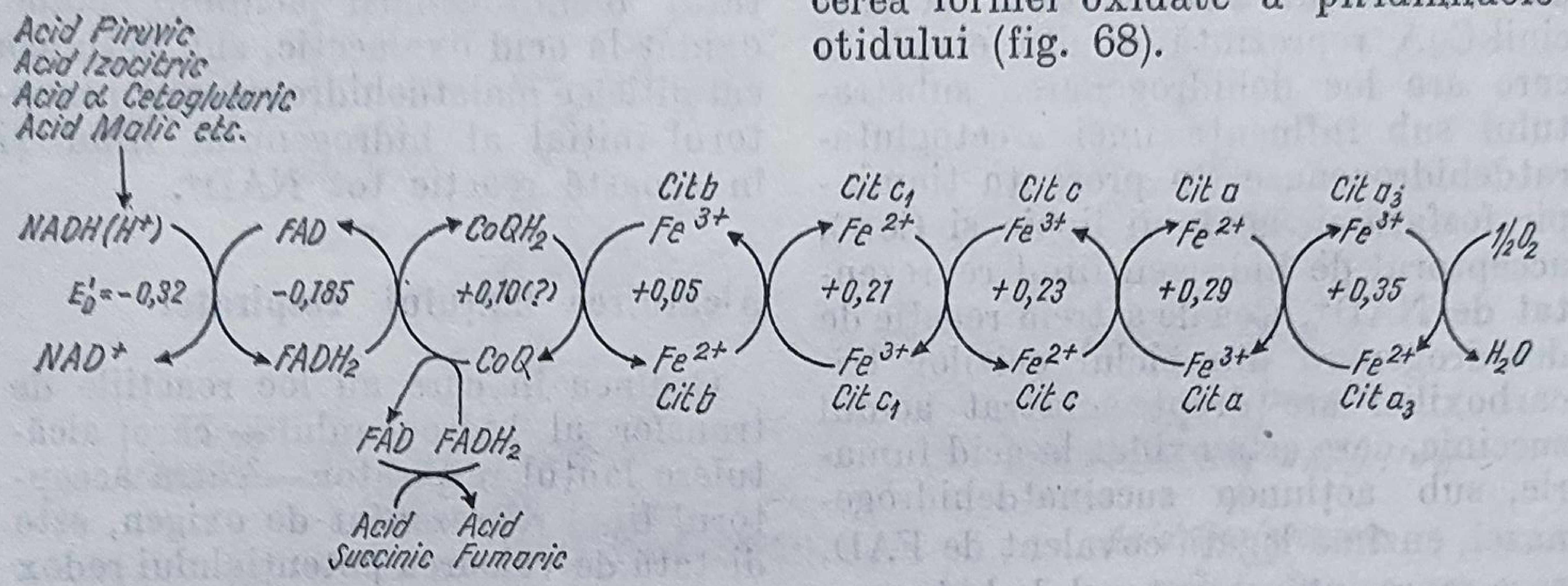


Fig. 68 — Lanţul respirator

substratului, reacţie catalizată de dehidrogenazele specifice fiecărui substrat în parte. Dintre aceste dehidrogenaze unele au drept coenzimă NAD ori $NADP^+$ (piridinnucleotiddehidrogenazele), iar altele FMN ori FAD (flavinnucleotiddehidrogenazele), coenzima fiind cea care fixează hidrogenul substratului şi îl cedează ulterior unui acceptor potrivit din sistem.

Piridinnucleotiddehidrogenazele intervin în reacţia de transfer a doi atomi de hidrogen de la substrat la forma oxidată a piridinnucleotidului (NAD^+ şi $NADP^+$); unul dintre cei doi atomi de hidrogen apare în molecula piridinnucleotidului redus (NADH ori NADPH), iar celălalt apare ca H^+ liber în mediu. Din cele peste 150 de piridinnucleotiddehidrogenaze, în procesul respiraţiei celulare sînt implicate cele dependente de NAD^+, care participă la transferul de hidrogen din molecula substratului în vederea combinării cu oxigenul, în timp ce dehidrogenazele dependente de $NADP^+$ transferă hidrogenul preluat de la substrat către o serie de reacţii de sinteză. Ţinînd seama că marea majoritate a moleculelor substratului transferă hidrogenul către NAD^+, se poate considera că prima reacţie din lanţul respirator este reprezentată de reducerea formei oxidate a piridinnucleotidului (fig. 68).

Într-o a doua etapă a lanţului respirator, forma redusă a piridinnucleotidului (NADH) este oxidată de NADH-dehidrogenază, enzimă aparţinînd grupului dehidrogenazelor flavinnucleotiddependente (flavoproteine). Această enzimă conţine ca grupare prostetică FMN şi o moleculă de feroproteină neheminică (NHI). Molecula flavinică din complexul de reacţie (în acest caz FMN) are proprietatea particulară de a se reduce, fie parţial — preluînd un singur atom de hidrogen cu care formează o semichinonă —, fie total — preluînd doi atomi de hidrogen. Astfel, în cursul unei reacţii de oxidoreducere o flavoproteină ce conţine o singură moleculă flavinică poate oscila între forma oxidată şi cea complet redusă, între forma oxidată şi semichinonă, precum şi între semichinonă şi forma complet redusă. Molecula proteică ce conţine fierul neheminic (NHI) joacă de asemenea un rol important în transferul de electroni. Fierul conţinut în molecula NHI

(legat după toate probabilitățile de grupările tiolice ale cisteinei prin punți disulfurice) poate fi redus, acceptînd un electron, pe care ulterior îl poate ceda, retransformîndu-se în formă oxidată.

O serie întreagă de alte dehidrogenaze flavinice pot prelua hidrogenul direct de la anumite substraturi pentru care au specificitate, scurtcircuitînd astfel forma redusă a piridinnucleotidului (fig. 68, și tabelul XII).

grupul enzimelor flavinice și sistemul citocromilor, îndelung contestat, este astăzi demonstrat, prin faptul că piericidina — un antibiotic cu structură similară CoQ — blochează transportul de electroni între flavinnucleotidele reduse și citocromul b (16). Sub influența catalitică a CoQ-reductazei, hidrochinona eliberează doi protoni (H^+) în mediu și transferă doi electroni către sistemul citocromilor.

TABELUL XII

PRINCIPALELE DEHIDROGENAZE FLAVINNUCLEOTIDDEPENDENTE DIN ORGANISMUL MAMIFERELOR

Flavindehidrogenaze	Gr. moleculară (daltoni)	Gruparea prostetică	Metal încorporat	Acceptorul de hidrogen
NADH-dehidrogenaza	100 000—250 000	FMN	8 Fe*	CoQ
Succinatdehidrogenaza	~300 000	FAD	8 Fe*	CoQ
α-lipodehidrogenaza	~100 000	(FAD)×2	—	NAD^+
Acil-CoA-dehidrogenaza	~200 000	FAD	—	F.T.E.
Flavoproteina de transfer a electronilor (F.T.E.)	70 000	FAD	—	CoQ
Glicerol-3-fosfatdehidrogenaza	2×10^6	FAD	Fe*	CoQ
D-aminoacidoxidaza	100 000	FAD	—	O_2
Xantinoxidaza	300 000	(FAD)×2	8 Fe* 2 Mo	NAD^+ (O_2 cit c)
Aldehiddehidrogenaza	280 000	(FAD)×2	8 Fe* 2 Mo	O_2

*) atomii de fier sînt constituenți ai NHI.

Flavinnucleotidele care au preluat hidrogenul, prin una din reacțiile amintite anterior, îl transferă coenzimei Q (CoQ). Aceasta este un derivat benzochinonic ce posedă un lanț lateral format, la mamifere, din 10 unități izoprenoidice, localizat între moleculele lipidice ale membranei mitocondriale. Forma oxidată preia hidrogenul de la flavinnucleotidul redus și se transformă în forma redusă — hidrochinona ($CoQH_2$). Rolul CoQ, ca transportor intermediar interpus între

Sistemul citocromilor este reprezentat de un grup de proteine, localizate în membrana mitocondrială, avînd ca grupare prostetică hemul (hemoproteine) și care, prin intermediul ionului de fier din structură, pot îndeplini funcția de transport de electroni (transelectronaze). Spre deosebire de alte hemoproteine (hemoglobina, mioglobina) care leagă oxigenul la nivelul celor patru ioni feroși fără ca aceștia să-și schimbe valența, citocromii sînt implicați în transferul de electroni

către acceptorul final — care este oxigenul — datorită capacității ionului feros din molecula hemului citocromic de a trece în ion feric și invers.

În funcție de spectrul de absorbție și de natura radicalilor care substituie atomii de hidrogen din nucleul tetrapirolic al hemului, grupul extrem de numeros și heteroclit al citocromilor a fost sistematizat în patru grupe (a, b, c, d), iar citocromii aparținînd fiecăreia dintre aceste subgrupe au fost individualizați, în funcție atît de variațiile în structura moleculei polipeptidice, cît și de diferențele existente în felul în care molecula polipeptidică este complexată de hem și notați cu numere (a_1, a_2, a_3 etc.). Pînă în prezent se cunosc aproximativ 30 de citocromi, dintre care 5 localizați în membranele mitocondriale, aparțin lanțului respirator (tabelul XIII). Secvența în care sînt așezați citocromii în cadrul lanțului respirator este dictată de valorile potențialelor lor de oxido-reducere (fig. 68), care sînt din ce în ce mai pozitive de la citocromul b către termenul final al lanțului, ceea ce explică capacitatea de transfer spontan al electronilor de-a lungul lanțului.

Electronul cedat de molecula hidrochinonei este transferat către forma oxidată a citocromului c prin intermediul citocromului b și al citocromului c_1. Rolul citocromului b de a transfera electroni între forma redusă a CoQ și forma oxidată a citocromului c a fost contestat, atribuindu-i-se rolul de transfer electronic pe o cale colaterală a lanțului (21). Studiindu-se însă spectrele de absorbție ale formei oxidate și reduse a citocromului b în paralel cu spectrele formei oxidate ale CoQ și citocromului c_1, s-a putut demonstra o corelație strînsă a cineticei modificărilor lor spectrale, ceea ce demonstrează legătura lor funcțională în cadrul lanțului respirator (9) (24). Studii recente sugerează că transferul electronului de la citocromul b către citocromul c_1 se realizează prin intermediul unei feroproteine neheminice (NHI).

Citocromul c este cel mai bine caracterizat structural și funcțional dintre toți citocromii, datorită solubilității mari și termostabilității sale, care au permis extracția în formă monomerică pură din membrana mitocondrială (10). Forma oxidată a citocro-

TABELUL XIII

PRINCIPALELE CARACTERISTICI ALE CITOCROMILOR CE PARTICIPĂ LA REACȚIILE DE OXIDOREDUCERE DIN LANȚUL RESPIRATOR

Citocromul	Banda de absorbție (nm)			Gr. moleculară	E_0	Primește electroni de la:	Cedează electroni la:
	α	β	γ				
b	563	532	429	25 000	+0,05	CoQ	c_1
c_1	554	524	418	37 000	+0,220	b	c
c	550	521	415	12 500	+0,260	c_1	a
a	600	—	439	240 000 deoarece formează agregate cu a_3	+0,280	c	a_3
a_3	604	—	443		+0,350	a, c	O_2

mului c (Fe^{3+}) preia electronul de la forma redusă a citocromului c_1 (Fe^{2+}), transformîndu-se în forma redusă a citocromului c (Fe^{2+}).

Citocromoxidaza — ultimul citocrom din lanţul respirator — reoxidează forma redusă a citocromului c, pentru ca ulterior să cedeze electronul oxigenului molecular.

Încercările laborioase de a extrage citocromoxidaza din membrana mitocondrială, de care este strîns legată, au dus la izolarea unei fracţiuni particulare cu greutate moleculară mare, care s-a dovedit a fi formată din două subunităţi cu spectre de absorbţie diferite, în alcătuirea cărora intră cîte o moleculă heminică (porfirina A), un atom de cupru şi, după toate probabilităţile, o singură moleculă proteică. Aceste două subunităţi, care nu au fost încă izolate, dar s-a dovedit că au proprietăţi fizice şi chimice distincte, au fost denumite citocromul a şi citocromul a_3. Folosindu-se mitocondrii intacte s-a urmărit rata de reacţie relativă a citocromilor a şi a_3 în prezenţa oxigenului, demonstrîndu-se că citocromul a este redus primul, iar citocromul a_3 este oxidat înaintea citocromului a (7), ceea ce demonstrează că citocromul a (forma oxidată) este cel care preia electronii de la substrat (forma redusă a citocromului c) şi îi cedează formei oxidate a citocromului a_3 (Fe^{2+}), pe care o reduce. Forma redusă a citocromului a_3 este singura capabilă să utilizeze oxigenul ca acceptor pentru electroni, reacţie ce are loc cu o viteză foarte mare, timpul de înjumătăţire al formei reduse care se oxidează variind între 0,25—0,5 msec (15). Oxigenul molecular, ca urmare a transferului de electroni, se transformă în anionul O^{2-}, extrem de instabil, care reacţionează instantaneu cu ionii de hidrogen formînd apa (fig. 68). Activitatea oxigenului molecular presupune transferul a doi electroni, în timp ce sistemul citocromilor poate transfera doar cîte un singur electron, ceea ce ar presupune sau ca fiecare citocrom să funcţioneze de două ori, sau existenţa a cîte două molecule de citocromi, responsabile fiecare de transferul cîte unui electron.

Organizarea supramoleculară a lanţului respirator

Mitocondriile, care, pe lîngă enzimele care participă la transportul electronilor în lanţul respirator, sînt sediul şi al altor enzime implicate atît în reacţiile de fosforilare oxidativă cît şi în degradarea unor substraturi, fac parte dintre organitele celulare cele mai bine cunoscute astăzi. Ele sînt alcătuite din două membrane, una externă, fără pliuri, dispusă concentric în jurul membranei interne, care prezintă o multitudine de pliuri denumite creste (fig. 69). În interiorul spaţiilor delimitate de membrana internă şi de crestele pe care acesta le formează, se găseşte un gel — alcătuit în proporţie de 50% din proteine — care poartă denumirea de matrice. Pe toată faţa internă a membranei interne au fost evidenţiate structuri butonoase denumite particule elementare mitocondriale (PEM), alcătuite din 3 porţiuni net distincte şi anume: capul, pediculul şi piesa bazală. Fragmentarea prin ultrasunete a membranei interne a mitocondriei atrage formarea unor particule submitocondriale, care-şi păstrează atît capacitatea de a transporta electroni, cît şi capacitatea de a realiza procesul de fosforilare al ADP. Aceste particule submitocondriale (PS) sînt alcătuite din fragmente mici ale membranei mitocondriale interne, la care sînt ataşate particule mitocondriale elementare (PEM). Prelucrarea ulterioară a particulelor submitocondriale cu substanţe abrazive duce la izolarea unor fragmente ale membranei mitocondriale interne — sub forma unor particule veziculate —, care-şi păstrează

proprietatea de a efectua transportul de electroni, dar pierd capacitatea fosforilantă (22).

Determinarea compoziţiei chimice a diferitelor fracţiuni izolate din membrana mitocondrială internă a demonstrat că 20—25% din totalul proteinelor din membrana internă este reprezentat de enzime implicate în transportul de electroni şi în reacţiile fosforilării oxidative, restul fiind proteine structurale cuplate cu molecule lipidice, alături de care îndeplinesc funcţia de suport. S-a demonstrat de asemenea existenţa unei distribuţii spaţiale a sistemelor enzimatice în particulele elementare mitocondriale (fig. 70). Astfel la nivelul extremităţii de formă sferică (capul) sînt localizate moleculele de proteină F_1 (gr. moleculară 280 000), care reprezintă un factor de cuplare esenţial pentru fosforilarea oxidativă, dovadă fiind faptul că extracţia acestui tip de proteină — marcată morfologic prin dispariţia sferelor — atrage pierderea capacităţii mitocondriei de a fosforila ADP. La nivelul piesei bazale a particulelor elementare mitocondriale, incluzînd şi porţiunea subjacentă a membranei mitocondriale interne, sînt localizate enzimele lanţului respirator. Enzimele lanţului respirator transportoare de electroni sînt grupate în nişte unităţi supramoleculare denumite ansambluri respiratorii, care conţin fiecare un set enzimatic complet pentru transportul electronilor. S-a calculat că fiecare mitocondrie hepatică conţine aproximativ 5 000 de ansambluri respiratorii, în timp ce mitocondria miocardică conţine 20 000 de asemenea ansambluri (18). Ansamblurile respiratorii cu localizare în particulele veziculate, obţinute în urma tratamentului cu abrazive a particulelor submitocondriale, pot fi fragmentate în patru complexe respiratorii, fiecare avînd capacitatea de a realiza transportul electronilor dintr-o anume regiune a lanţului respirator (11) (12.) (fig. 71):

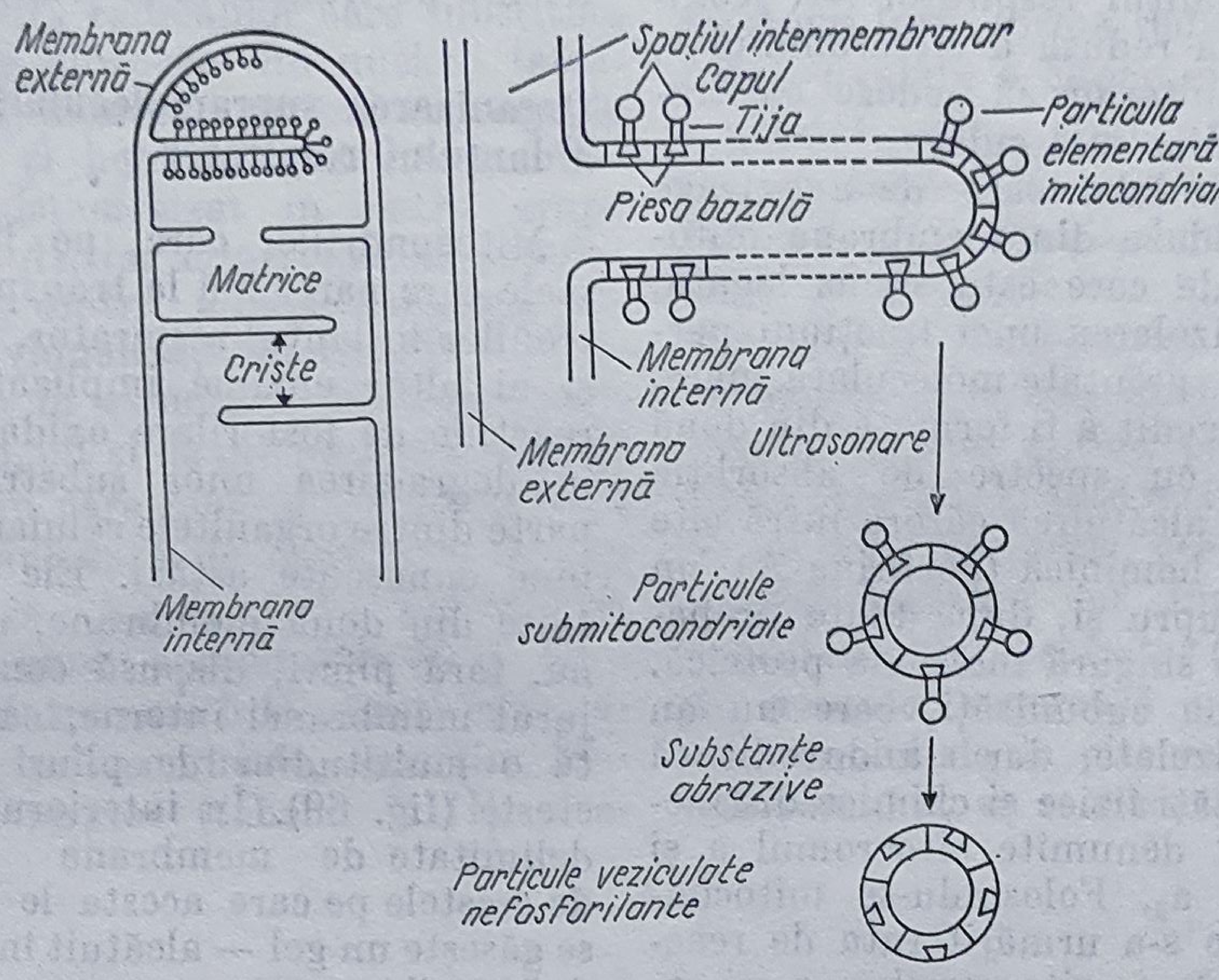


Fig. 69 — Organizarea structurală a mitocondriilor

Complexul I [NADH—Co Q-reductaza] (fig. 71), alcătuit din NAD-dehidrogenază, feroproteina neheminică

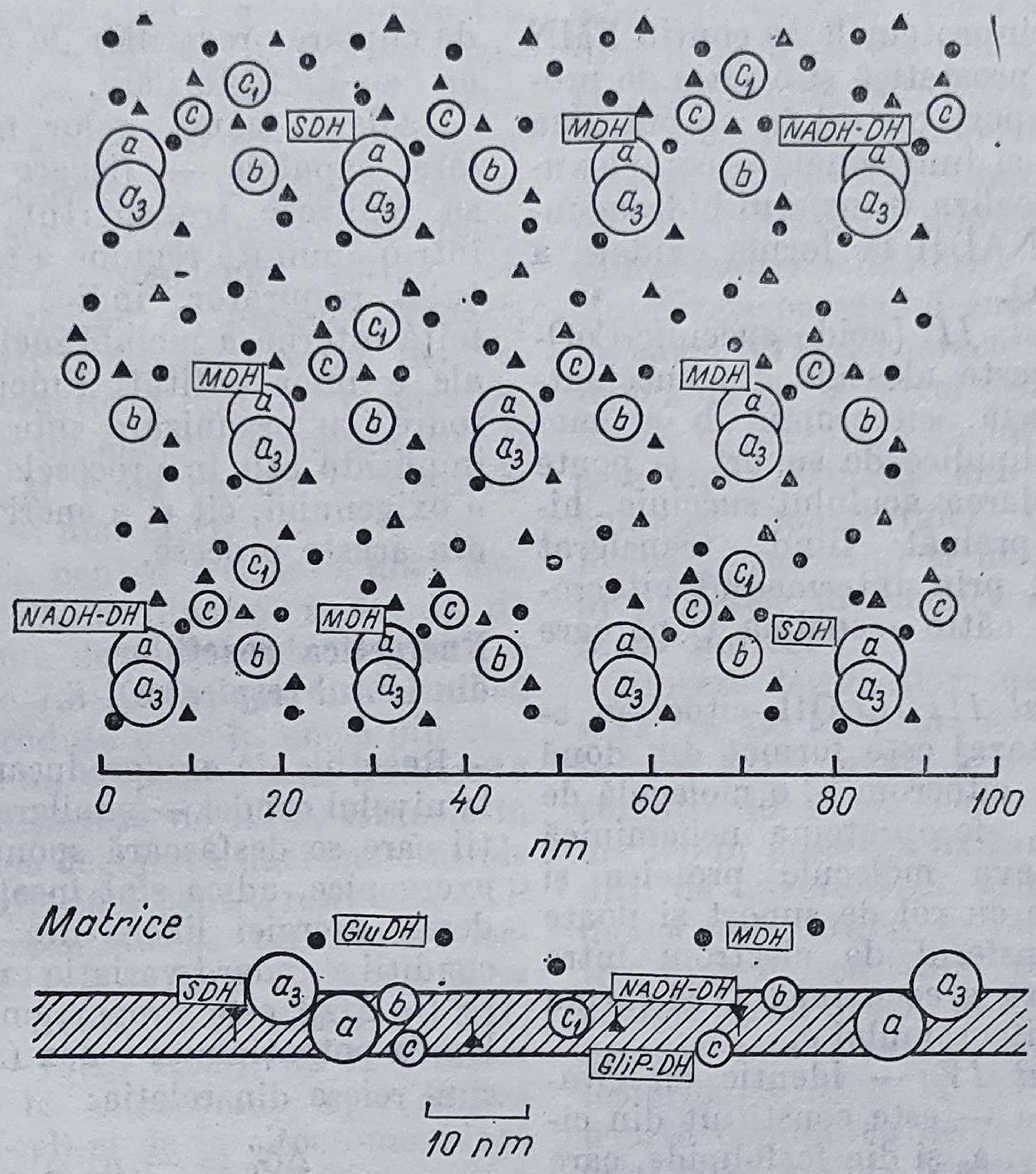


Fig. 70 — Modele propuse pentru dispoziția enzimelor în membrana mitocondrială internă (după Kroger și Klingenberg 1974)

a, a_3, b, c, c_1 — citocromii; NADH-DH — NADH-dehidrogenază; Glu-DH — Glutamicdehidrogenază; C GlyP-DH — Glicerofosfatdehidrogenază; MDH — Malicdehidrogenază; SDH — Succinicdehidrogenază; ( ) — Coenzima Q; ( ) — NAD

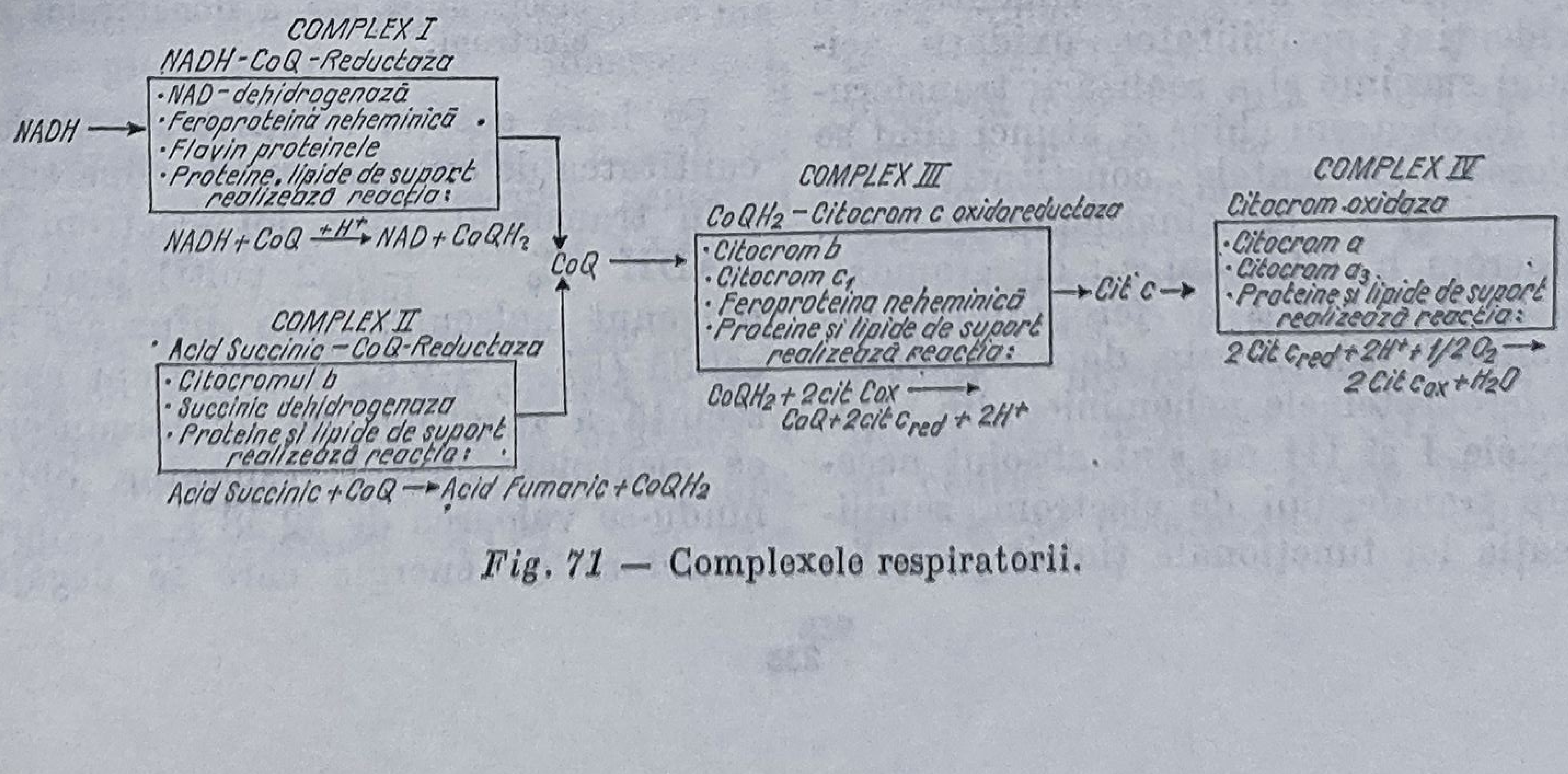


Fig. 71 — Complexele respiratorii.

(NHI), flavinproteinele ce conțin FMN ca grupare prostetică și o serie de proteine de suport cu rol în stabilizarea structurală și funcțională a complexului, poate realiza transferul hidrogenului de la NADH la forma oxidată a coenzimei Q.

Complexul II [acid succinic-CoQ-reductaza] este alcătuit din succinatdehidrogenază, citocromul b și molecule fosfolipidice de suport, și poate realiza oxidarea acidului succinic, hidrogenul preluat fiind transferat — probabil prin intermediul citocromului b — către coenzima Q pe care o reduce.

Complexul III [CoQH_2-citocrom c-oxidoreductaza] este format din două molecule de citocrom b, o moleculă de citocrom c_1, feroproteina neheminică (NHI), cîteva molecule proteice și fosfolipidice cu rol de suport și poate realiza transferul de electroni între forma redusă a coenzimei Q și forma oxidată a citocromului c.

Complexul IV — identic cu citocromoxidaza — este constituit din citocromul a și a_3 și din fosfolipide, care reprezintă aproximativ 25% din constituenții complexului. Prin recombinarea în cantități stoichiometrice a acestor complexe s-a obținut reproducerea lanțului respirator caracteristic mitocondriei intacte, cu condiția adausului în exces de Co Q și de citocrom c, constituenți liposolubili ai membranei mitocondriale.

O serie de date experimentale au evidențiat posibilitatea oxidării acidului succinic și a realizării transferului de electroni chiar și atunci cînd se folosesc elementele constitutive ale complexelor (succinatdehidrogenază, citocrom b, citocrom c_1, citocromoxidază) fără adaus de feroproteină neheminică (4). Aceste date sugerează că feroproteinele neheminice din complexele I și III nu sînt absolut necesare transferului de electroni, semnificația lor funcțională ținînd probabil de cuplarea reacțiilor de oxidoreducere cu cele de fosforilare.

Izolarea complexelor macromoleculare, capabile — fiecare în parte — să realizeze transportul de electroni într-o anumită regiune a secvenței lanțului respirator, indică existența în foița internă a membranei mitocondriale a unor entități funcționale efectoare, cu organizare supramoleculară, implicate atît în procesele de utilizare a oxigenului, cît și a energiei rezultate din aceste procese.

Energetica reacțiilor din lanțul respirator

Reacțiile de oxidoreducere ce au loc la nivelul celulei — similare altor reacții care se desfășoară spontan — sînt exergonice, adică sînt însoțite de scăderea energiei libere din sistem. În condiții standard variația energiei libere ($-\Delta G_0'$) este proporțională cu valoarea potențialului redox ($\Delta E_0'$), după cum reiese din relația:

$$\Delta G_0' = -\, nF\Delta E_0'$$

în care:

G_0' = variația de energie liberă standard exprimată în calorii;
n = numărul de electroni transferați;
F = echivalentul caloric al unui farad egal cu 23 062 cal.;
$\Delta E_0'$ = diferența dintre valoarea potențialului redox al acceptorului de electroni și cea a donatorului de electroni.

Pe baza acestei relații s-a calculat cantitatea de energie care se eliberează prin transferul celor doi electroni la NADH ($E_0' = -0,32$ volți) pînă la oxigenul molecular, care difuzează în celulă ($E_0' = +0,82$ volți) drept consecință a reacțiilor de oxidoreducere ce alcătuiesc lanțul respirator, obținîndu-se valoarea de 52,58 Kcal. Spre deosebire de energia care se degajă

brutal, în cazul cînd are loc combustia hidrogenului în oxigen, degajarea energiei consecutivă transferului de electroni, care are loc în cursul reacțiilor de oxidoreducere ce alcătuiesc lanțul respirator și care culminează prin reacția oxigenului molecular activat cu ionii de hidrogen, se produce treptat, în cantități mici la nivelul fiecărei etape de reacție a lanțului respirator. Cantitățile de energie degajate vor fi cu atît mai mari cu cît gradientele redox vor fi mai mari.

Deoarece pentru resinteza unei molecule de ATP dintr-o moleculă de ADP și una de fosfat este necesară o energie de 7,3 Kcal., apare evident că energia produsă doar în unele din etapele lanțului respirator este suficientă pentru resinteza de ATP. Etapele în care are loc degajarea unei cantități de energie suficientă pentru resinteza ATP sînt reprezentate de transferul electronilor de la NADH la FAD ($\Delta G_0' =$ $= -9{,}22$ Kcal), de la FADH la CoQ ($\Delta G_0' = -10{,}15$ Kcal), de la citocromul b la citrocomul c_1 ($\Delta G_0' =$ $-8{,}30$ Kcal) și de la citocromoxidază la oxigenul molecular ($\Delta G_0' = -24{,}4$ Kcal).

Fosforilarea oxidativă

Energia liberă standard, rezultată din reacțiile exergonice de degradare oxidativă a substratului, este înmagazinată sub forma unor legături cu potențiale chimice ridicate (legături macroergice) în compuși macroergici. Energia astfel înmagazinată poate fi utilizată ulterior, scindarea hidrolitică a unei legături macroergice generînd o energie liberă standard cu o valoare minimă de 7,3 Kcal.

Din multitudinea compușilor macroergici existenți, un loc central în procesele de înmagazinare și utilizare a energiei libere în celula vie, îl ocupă adenozintrifosfatul (ATP), care este singurul compus macroergic generat direct, ca urmare a înmagazinării energiei metabolice rezultate din catabolismul glucidelor, lipidelor și protidelor. Restul compușilor macroergici care pot fi utilizați ca donatori de energie (nucleozidtrifosfați ori acetil-CoA) sînt sintetizați pe seama energiei furnizate de către ATP. Deoarece ATP nu poate fi acumulat la nivel celular, energia liberă excedentară la un moment dat este înmagazinată sub forma altor compuși macroergici (fosfocreatină, fosfoarginină etc.) și ulterior utilizată în procesele metabolice doar prin intermediul ATP.

Sinteza legăturilor macroergice ale ATP, ce are loc prin reacția de fosforilare a ADP, poate fi realizată și în condiții de anaerobioză, dar obișnuit are loc în prezența oxigenului. În condiții de anaerobioză, atunci cînd oxidarea substratului se realizează printr-o serie de reacții de dehidrogenare, energia mobilizată în cursul acestor procese este utilizată imediat pentru fosforilarea ADP la ATP, proces ce poartă denumirea de *fosforilare la nivelul substratului*. Acest tip de reacție de fosforilare este întîlnit în cursul degradării anaerobe a glucidelor (reacția de oxidare a aldehidei 3-fosfoglicerice la acid 3-fosfogliceric și reacția de formare a acidului piruvic din acidul 2-fosfogliceric) și are drept rezultat formarea a numai 4 molecule de ATP, din care 2 se consumă în cursul procesului. Cantitatea de energie liberă înmagazinată în cele două molecule de ATP rămase (14,6 Kcal) reprezintă doar 30% din totalul energiei produse în cursul degradării anaerobe a unui mol gram de glucoză (47 Kcal), ceea ce dovedește că degradarea glucozei în anaerobizoză are un randament relativ redus. O a treia reacție de fosforilare la nivelul substratului, cu formarea unei molecule de ATP, are loc în cadrul ciclului Krebs în cursul reacției de decarboxilare oxidativă a

acidului α-cetoglutaric cu formarea acidului succinic.

Marea majoritate a ATP este sintetizat din ADP şi fosfat organic în condiţii de aerobioză, pe seama energiei libere rezultate în cursul reacţiilor de oxidoreducere ce alcătuiesc lanţul respirator şi este înmagazinată în legături macroergice prin procesul denumit *fosforilare oxidativă cuplată cu lanţul respirator*. Este bine stabilit că oxidarea unei molecule de NADH în lanţul respirator are drept rezultat sinteza a trei molecule de ATP. După cum s-a menţionat anterior cantitatea de energie liberă ce rezultă la nivelul fiecăreia din reacţiile redox care alcătuiesc lanţul respirator este variabilă, doar parte din această energie fiind susceptibilă de a fi înmagazinată sub forma legăturilor macroergice. Deşi există patru niveluri unde din punct de vedere termodinamic căderea de energie liberă permite formarea unei legături macroergice, în mod experimental s-a demonstrat că în lanţul respirator cuplarea eliberării de energie, provenită din reacţiile de oxidare, cu procesele de fosforilare se realizează doar în trei puncte (Fig. 72). Astfel, în cazul în care se utilizează un model experimental de studiu, alcătuit din mitocondrii intacte şi NADH ca substrat, valoarea cîtului de fosforilare[1] — care apreciază eficienţa procesului de cuplare dintre fosforilare şi reacţiile de oxidare — este 3; prin acelaşi model experimental, folosind FADH ca substrat, valoarea cîtului de fosforilare este 2, demonstrînd că unul dintre cele 3 puncte de cuplare a oxidării cu fosforilarea este la nivelul reacţiei de oxidare a NADH cuplată cu reducerea FAD. Celelalte două puncte de cuplare au fost stabilite experimental măsurîndu-se cîtul de fosforilare în condiţiile utilizării diferitelor tipuri de substraturi şi a unor inhibitori specifici ai respiraţiei. Folosirea unor substraturi generatoare de NADH în paralel cu antimicina A — inhibitor specific al transferului de electroni de la citocromul b la c_1 — aduce valoarea cîtului de fosforilare la 1, excluzînd posibilitatea cuplării reacţiei de transfer a hidrogenului de la FADH la CoQ cu fosforilarea. Acest tip de experiment sugerează de asemenea că celelalte două puncte de cuplare sînt situate la nivelul reacţiilor de transfer al electronilor de la citocromul b la c_1 şi de la citocromul a la a_3. Această supoziţie este confirmată de faptul că în prezenţa cianurilor, care inhibă specific citocromoxidaza, cîtul de fosforilare are o valoare de 2, în condiţiile folosirii NADH ca donator de hidrogen, şi o valoare de 1, cînd se foloseşte FADH.

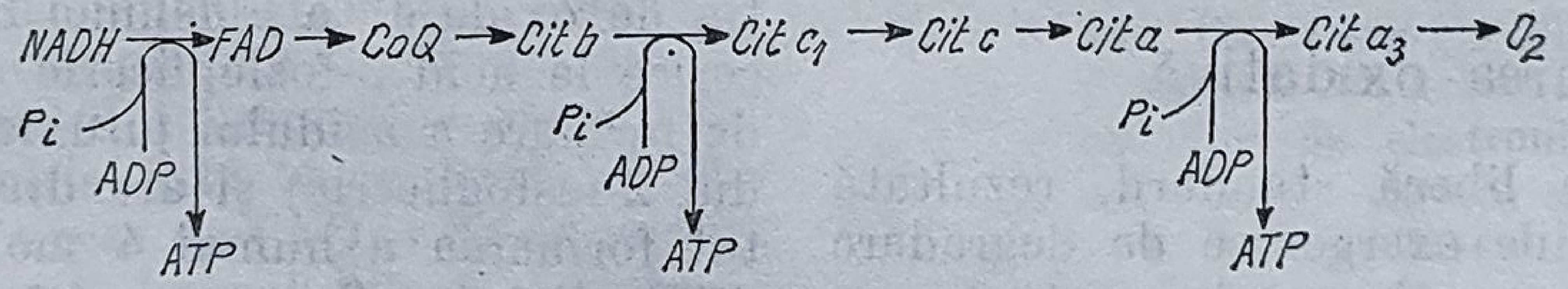


Fig. 72 — Punctele de cuplare a oxidării cu fosforilarea

Dacă ţinem cont că prin formarea a 3 molecule de ATP, prin procesul fosforilării oxidative cuplate cu lanţul respirator, are loc înmagazinarea unei cantităţi de energie de 21,9 Kcal, care reprezintă aproximativ 42% din totalul cantităţii de energie eliberată în cursul reacţiilor de oxidoreducere din lanţul respirator (52,58 Kcal),

[1] Cîtul de fosforilare reprezintă raportul dintre cantitatea de fosfat incorporată în ATP (exprimată în molecule gram) şi cea de oxigen consumat (exprimat în atomi gram) pentru reoxidarea transportorilor intermediari de hidrogen şi electroni.

putem aprecia că randamentul de utilizare a energiei în aceste condiţii este mult superior randamentului de utilizare a energiei de către maşinile existente.

Mecanismul de cuplare a fosforilării cu reacţiile de oxidare din lanţul respirator

Cuplarea fosforilării cu reacţiile de oxidoreducere din lanţul respirator a fost postulată în urmă cu 50 de ani (Engelhart, Beliţer, Ţibacova), dar mecanismul exact al procesului prin care se realizează înmagazinarea energiei rezultată din reacţiile de transfer al electronilor în legăturile macroergice ale ATP este încă incomplet elucidat. Cercetările experimentale care au încercat elucidarea acestui mecanism au fost îngreunate atît de pluralitatea sistemelor enzimatice implicate, cît şi de multitudinea interrelaţiilor funcţionale dintre ele, ceea ce face extrem de dificilă stabilirea rolului funcţional al fiecărui sistem în parte, împiedicînd astfel pînă în prezent edificarea unei teorii capabile să explice toate aspectele mecanismului de cuplare. În continuare vor fi trecute în revistă cîteva dintre teoriile — în parte încă ipotetice — emise în vederea explicării mecanismului cuplării.

Teoria cuplării chimice

Teoria cuplării chimice porneşte de la premiza că energia care se degajă la nivelul unui punct de cuplare, odată cu transferul electronilor de la donatorul de electroni (substanţa redusă A_{red}) la acceptorul de electroni (substanţa oxidată B_{ox}), este conservată într-o legătură macroergică realizată cu un compus intermediar I, care participă la transferul de electroni:

$$A_{red} + B_{ox} + I \rightleftharpoons A_{ox} \sim I + B_{red} \quad (1)$$

S-a încercat, dar încă nu s-a reuşit, identificarea şi izolarea compusului intermediar I ori a compusului macroergic $A_{ox} \sim I$. Izolarea din extremităţile de formă sferică ale particulelor elementare mitocondriale a proteinei F_1, în absenţa căreia transferurile de energie degajată din reacţiile lanţului respirator către compuşii macroergici devin imposibile, a făcut să se stabilească o identitate între compusul I şi proteina F_1. Studii ulterioare (1) au demonstrat că proteina F_1 ar putea fi implicată în blocarea reacţiilor inhibitorii ale cuplării, ori în edificarea unui ansamblu structural cu o configuraţie spaţială anume care să permită funcţionarea sistemului de cuplare.

În continuarea procesului are loc clivarea enzimatică a compusului $A_{ox} \sim I$, urmată de transferul legăturii macroergice într-un alt compus intermediar ($E \sim I$):

$$A_{ox} \sim I + E \rightleftharpoons A_{ox} + E \sim I \quad (2)$$

Compusul $E \sim I$, în prezenţa fosfatului anorganic din mediu, poate elibera compusul intermediar I, factorul de cuplare ipotetic E legînd — printr-o legătură cu potenţial chimic ridicat — fosfatul anorganic:

$$E \sim I + P_i \rightleftharpoons I + E \sim P \quad (3)$$

Într-o ultimă etapă a procesului de transfer al energiei, în prezenţa ADP, are loc transferul grupului fosforil cu potenţial chimic ridicat şi formarea unei molecule de ATP:

$$E \sim P + ADP \rightleftharpoons ATP + E \quad (4)$$

Teoria cuplării prin modificări configuraţionale

Teoria cuplării prin modificări configuraţionale postulează că în cursul transferului de electroni prin lanţul respirator au loc modificări ale configuraţiei proteinelor, care ar putea

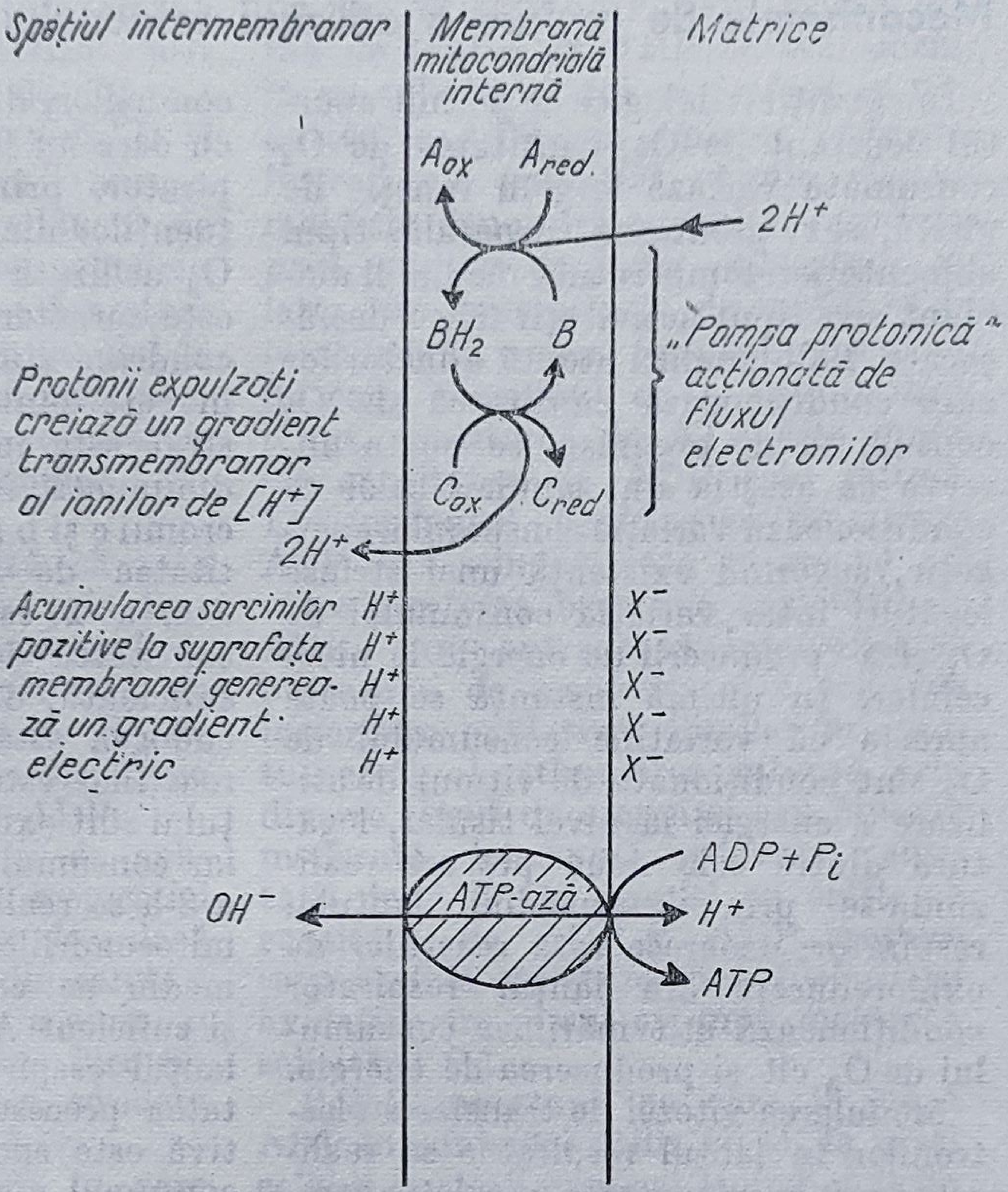
avea drept consecinţă sinteza unor intermediari macroergici (2)(13). În sprijinul acestei teorii vin o serie de observaţii experimentale. Astfel, citocromul c în cursul transformării din forma oxidată în cea redusă suferă modificări conformaţionale reversibile. Un argument experimental extrem de important este furnizat de aspectul electronomicroscopic al mitocondriilor în raport cu intensitatea proceselor metabolice. Astfel s-a observat că atunci cînd cantitatea de oxigen şi ADP utilizabil este suficientă şi are loc o activare puternică a întregului lanţ respirator, se produce „ratatinarea " mitocondriilor, consecutivă pronunţării plicaturii membranei mitocondriale interne şi a modificării conformaţiei cristelor (14); în schimb, atunci cînd se scade cantitatea de O_2 utilizabil şi diminuă procesele respiratorii imaginea electronomicroscopică este de „balonizare" mitocondrială. Aceste modificări ale aspectului mitocondriilor au fost interpretate ca fiind datorate schimbării configuraţiei proteinelor membranale implicate în procesul de fosforilare. Cuplarea strînsă a proteinelor din structura membranei mitocondriale interne ar putea avea drept consecinţă transmiterea din aproape în aproape a oricărei modificări configuraţionale ce are loc în regiunea de transfer a electronilor către un factor de cuplare (ca de exemplu proteina F_1) la nivelul căruia ar avea loc sinteza de ATP. Dacă factorul proteic de cuplare leagă ADP şi fosfatul anorganic în regiuni adiacente ale moleculei, o modificare a configuraţiei acesteia ar putea provoca condensarea celor două componente, formînd o moleculă de ATP şi una de apă.

Teoria cuplării chemioosmotice

Teoria cuplării chemioosmotice elaborată de Mitchell (1966) aduce o explicaţie originală modului în care este înmagazinată în compuşi macroergici energia liberă standard ce ia naştere în lanţul respirator. Autorul porneşte de la observaţia că pentru realizarea cuplării reacţiilor de oxidare din lanţul respirator cu procesul de fosforilare este necesară integritatea structurală a membranei mitocondriale interne. Conform opiniei sale integritatea membranei mitocondriale interne permite funcţionarea unei „pompe de protoni", acţionată de fluxul de electroni din lanţul respirator, această pompă expulzînd H^+ dinspre matrice către exteriorul membranei mitocondriale interne şi creind, în condiţiile în care membrana mitocondrială internă este impermeabilă pentru H^+, un gradient transmembranar de pH (fig. 73). Această ipoteză este sprijinită de o serie de argumente experimentale. Astfel s-a demonstrat că inducerea unei diferenţe de pH între interiorul şi exteriorul mitocondriei are drept consecinţă sinteza de ATP; pe de altă parte a fost evidenţiată existenţa unui echilibru stoichiometric între cantitatea de ATP formată şi protonii expulzaţi, pentru fiecare moleculă de ATP sintetizată fiind expulzaţi doi H^+, ceea ce sugerează existenţa a trei pompe protonice ce corespund celor trei puncte de cuplare a oxidării cu fosforilarea. În cazul în care expulzia H^+ nu este însoţită de un transfer simultan de anioni (X^-), pe lîngă gradientul de H^+, se creiază şi un gradient electric — un potenţial de membrană.

Creiarea gradientului de H^+ şi a potenţialului de membrană reprezintă împreună o formă tranzitorie de conservare a energiei eliberate în cursul reacţiilor de oxidoreducere ce alcătuiesc lanţul respirator. Pentru a explica

Fig. 73 — Ipoteza cuplării chemioosmotice.



modalitatea în care această formă de înmagazinare tranzitorie a energiei este utilizată pentru fosforilarea ADP și formarea consecutivă de ATP, teoria cuplării chemioosmotice postulează existența în membrana mitocondrială internă a unei ATP-sintetaze capabilă să utilizeze energia înmagazinată ca gradient protonic în vederea sintezei de ATP. Activarea ATP-sintetazei va antrena transferul H^+ și a OH^-, proveniți din disocierea moleculei de apă, care se produce în cursul sintezei de ATP din ADP și fosfat, de o parte și de alta a membranei interne. Astfel H^+ vor fi orientați către matrice unde concentrația lor este mai redusă, iar OH^- vor fi transferați către exterior unde concentrația H^+ este mare ca urmare a funcționării „pompei de protoni". Atunci cînd transportul electronilor prin lanțul respirator este sistat, sau în cazul în care, din pricina alterărilor structurale ale membranei mitocondriale, nu se poate realiza un gradient protonic, activitatea ATP-sintetazei este blocată, din pricină că H^+ și OH^- nu pot fi combinați. În situația inversă, atunci cînd datorită activității intense a enzimelor din lanț se creează un important gradient protonic de o parte și de alta a membranei mitocondriale, activitatea ATP-sintetazei este stimulată ca urmare a îndepărtării H^+ și OH^- din centrul activ al enzimei.

Mecanismele de reglare a utilizării oxigenului

În condiții fiziologice ce permit aportul constant de O_2, cantitatea de O_2 consumată variază larg în funcție de vîrstă, sex, greutatea corporală, tipul alimentației, temperatura mediului ambiant sau tipul activității fizice desfășurate. La o analiză atentă a factorilor care condiționează cantitatea de O_2 consumată de organism se poate observa că aceștia sînt similari celor ce condiționează variația consumului energetic, sugerînd existența unei strînse legături între variația consumului de O_2 și a producerii de energie la nivel celular. În ultimă instanță se poate aprecia că variațiile consumului de O_2 sînt condiționate de ritmul de utilizare a energiei la nivel tisular, legătura dintre cele două procese realizîndu-se prin intermediul lanțului respirator, deoarece rata reacțiilor de oxidoreducere din lanțul respirator condiționează atît mărimea consumului de O_2 cît și producerea de energie.

Modularea vitezei de transfer a electronilor în lanțul respirator se realizează printr-un mecanism reglator complex, în care sînt angrenați o serie de factori. Utilizînd mitocondrii izolate, resuspendate într-un mediu de conservare adecvat, s-au măsurat simultan consumul de O_2 și nivelul de echilibru al reacțiilor de oxidoreducere (6). Pe baza acestor studii s-au definit 5 stări de activitate respiratorie a mitocondriilor, diferite între ele prin viteza cu care au loc reacțiile din lanțul respirator, prin starea redox a constituenților din lanț și prin cantitatea de O_2 utilizată (Tabelul XIV). Starea 1 este caracterizată prin faptul că mitocondriile sînt incubate într-un mediu în care cantitatea de ADP și de substrat este mică viteza reacțiilor este diminuată, NAD, flavoproteinele, citocromii c și b sînt parțial reduși, iar cantitatea de O_2 utilizată este mică. Starea 2 este prezentă atunci cînd cantitatea de acceptor de fosfat este suficientă, dar cantitatea de substrat endogen este mult diminuată, viteza reacțiilor este mică, constituenții lanțului sînt oxidați aproape în totalitate, iar consumul de O_2 este redus. Starea a 3-a se realizează în condițiile în care mitocondriile sînt incubate într-un mediu ce conține suficient substrat și suficient ADP, viteza reacțiilor din lanțul respirator este mare, intensitatea proceselor de fosforilare oxidativă este sporită după cum dovedește consumul mare de O_2 și sinteza unor cantități mari de ATP. Factorul limitativ al consumului de O_2 în starea 3 îl reprezintă atingerea unui maxim al vitezei de transfer a electronilor în lanțul respirator. Ca o consecință a proceselor intense de fosforilare oxidativă are loc diminuarea cantității de acceptor de fosfat, ceea ce determină tran-

TABELUL XIV

STĂRILE DE ACTIVITATE RESPIRATORIE ALE MITOCONDRIILOR (DUPĂ CHANCE ȘI WILLIAMS)

Starea	O_2 consumat	Cantitatea de ADP	Cantitatea de substrat	Valoarea reacțiilor din lanț	Factorul limitant al vitezei de reacție
1	>0	mică	mică	mică	ADP și substratul
2	>0	mare	0	mică	Substratul
3	>0	mare	mare	mare	Viteza maximă de transfer a electronilor în lanț
4	>0	mică	mare	mică	ADP
5	$=0$	mare	mare	0	O_2

ziţia mitocondriilor aflate în starea a 3-a către starea a 4-a, caracterizată atît prin scăderea consumului de O_2, cît şi prin reducerea completă a NAD şi parţială a citocromilor b şi c. Tranziţia este reversibilă, deoarece adausul de ADP determină revenirea mitocondriilor la starea a 3-a. Cea de a 5-a stare este indusă prin lipsa O_2 din mediul de incubaţie şi se caracterizează prin încetarea reacţiilor din lanţul respirator, ai cărui constituenţi sînt complet reduşi.

Aceste date demonstrează că rata reacţiilor de oxidoreducere prin lanţul respirator, deci, şi consumul de O_2 sînt controlate de cantitatea de substrat utilizabil furnizor de H^+, de cantitatea de oxigen pusă la dispoziţia celulei şi de cantitatea de ADP.

Rolul ce revine cantităţii de substrat în reglarea intensităţii respiraţiei celulare este relativ redus *in vivo*, dacă ţinem seama că scăderea din celulă a glucidelor, acizilor graşi sau a aminoacizilor, în măsură să afecteze furnizarea de echivalenţi reducători, se poate realiza doar în cazuri limită.

Pentru precizarea măsurii în care scăderea presiunii parţiale a O_2 la nivel celular afectează viteza reacţiilor din lanţul respirator şi deci utilizarea O_2, s-a căutat stabilirea unui „Po_2 critic", adică a presiunii O_2 la care se produce o primă scădere a consumului de O_2. Măsurătorile efectuate au arătat că diminuarea intensităţii respiraţiei celulare are loc atunci cînd presiunea parţială a O_2 scade sub 3,5 mm Hg în capilare şi sub 0,5 mm Hg la nivel celular, situaţii ce apar în condiţiile unor hipoxii severe, incompatibile cu viaţa.

Rezultă că în organism principalul factor care controlează consumul de O_2 la nivel celular este reprezentat de ADP. Corelaţia între creşterea concentraţiei de ADP şi creşterea vitezei de transfer a electronilor prin lanţul respirator este cunoscută sub denumirea de *control respirator*, sau, ţinînd seama de faptul că ADP se transformă în cursul procesului de fosforilare oxidativă în ATP prin cuplarea resturilor fosforil cu potenţial chimic ridicat, mai este denumită şi *control respirator prin acceptor de fosfat*. Această corelaţie este demonstrată de faptul că în ţesuturile în repaus (ţesutul muscular), în care consumul de O_2 este relativ redus, cantitatea de ATP este mare, iar cantitatea de ADP este infimă. La începutul contracţiei musculare ATP este scindat, ceea ce are ca urmare creşterea bruscă a cantităţii de ADP, care antrenează intensificarea procesului de respiraţie şi a celui de fosforilare oxidativă. Similar în ţesutul cerebral, stimularea intensă prin diverse tipuri de aferenţe, sau hipoxia moderată determină scăderea cantităţii de ATP, în paralel cu creşterea cantităţii de ADP şi AMP, creştere responsabilă de stimularea fosforilării oxidative în cursul şi după încetarea solicitării (5).

Rolul important pe care îl joacă ADP în controlul utilizării O_2 la nivel celular poate fi explicat ţinînd cont de legătura strînsă între transferul de electroni în lanţul respirator şi sinteza ATP. Un punct comun al teoriilor prin care se încearcă explicarea cuplării respiraţiei cu fosforilarea este existenţa unui factor de cuplare, care în mod tranzitoriu înmagazinează legătura macroergică pe care ulterior o cedează acceptorului de fosfat. Absenţa ADP face ca factorul de cuplare să rămînă sub forma sa energizată, blocînd astfel transferul electronilor în lanţul respirator şi limitînd consumul de O_2 (23).

În anumite condiţii cantitatea de O_2 consumată la nivel tisular poate fi condiţionată şi de alţi factori. Astfel, s-a observat că la persoanele antrenate are loc o creştere a consumului de O_2 în ţesutul muscular, creştere core-

lată cu sporirea cantității totale de proteine din mitocondrii și în special cu creșterea cantității de citocromi a și a_3; de asemenea, la animale expuse cronic la hipoxie s-a remarcat o creștere a cantității unora din enzimele constitutive ale lanțului respirator, cum ar fi de pildă succindehidrogenaza (26). Aceste modificări ale sintezei de enzime mitocondriale, care realizează o îmbunătățire a utilizării O_2 la nivel celular, sînt după toate probabilitățile datorate influenței pe care o exercită variațiile presiunii parțiale a O_2 asupra metabolismului ADN mitocondrial.

Un rol important în reglarea consumului de O_2 în organism revine tiroxinei, care produce decuplarea respirației de fosforilarea oxidativă (3). Drept urmare, energia ce ia naștere în cursul reacțiilor redox ale lanțului respirator se degajă sub formă de căldură, sinteza de ATP este redusă la zero, iar rolul reglator al respirației prin intermediul ADP este abolit. În aceste condiții cantitatea de NAD oxidat crește, are loc o stimulare a degradării substraturilor pe calea ciclului Krebs, iar consumul de O_2 este mult crescut. O serie de date experimentale sugerează că decuplarea proceselor oxidative de cele de fosforilare nu reprezintă singura cale prin care tiroxina crește consumul de O_2, hormonul stimulînd și producerea de ARN care activează sinteza unor enzime specifice ale lanțului respirator.

Mecanismele generale de producere și eliminare a bioxidului de carbon

Bioxidul de carbon care, alături de apă, reprezintă produsul final al proceselor catabolice, nu se formează prin combinarea directă a oxigenului atmosferic cu carbonul provenit din degradarea substanțelor organice, ci rezultă din reacțiile de decarboxilare care au loc în ciclul Krebs, precum și din reacțiile de decarboxilare a unor aminoacizi în șuntul pentozelor.

În 24 de ore la nivelul țesuturilor unei persoane adulte se generează aproximativ 2 500 mM de CO_2. Din această cantitate, o mică parte poate fi reutilizată la nivelul anumitor țesuturi (în special la nivelul ficatului) în diferite procese de sinteză, cum ar fi de exemplu formarea acidului fosfoenolpiruvic din acid oxalacetic (27). Din restul cantității de CO_2 format o mică parte este dizolvată în țesuturi, iar marea majoritate este legat chimic, sub formă de bicarbonați, constituind așa numitul „depozit" de bioxid de carbon.

Cantitatea de CO_2 dizolvată este direct proporțională cu presiunea parțială a CO_2 din celule (46 mm Hg) și depinde de coeficientul de solubilitate: bioxidul de carbon difuzează dinspre celule către lichidul interstițial, unde presiunea sa parțială este de 45 mm Hg și apoi în sîngele capilar.

În ceea ce privește CO_2 depozitat sub forma de bicarbonați la nivelul țesuturilor, acesta se află într-un echilibru dinamic atît cu CO_2 dizolvat în țesuturi, cît și cu cel din sînge. Valoarea depozitului de CO_2 în condiții fiziologice este apreciată la aproximativ 2 ml CO_2/Kg/mmHg, el variind atît în funcție de capacitatea de depozit a organului, cît și de variațiile ventilației alveolare și ale debitului cardiac.

Bibliografie selectivă

1. BLUMBERG, W. E., PEISACH, J. — *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 1966, 126, 269.
2. BOYER, P. D., DEGANI, C. — *Fed. Proc.*, 1974, 33, 1 292.
3. BRONK, J. R. — *Fed. Proc.*, 1963, 22, 466.
4. BRUNI, A., RACKER, E. — *J. biol. Chem.*, 1968, 243, 962.
5. CANANĂU, S. A., ALBU, A., PETRESCU, A., DRAGOMIR, C. T. — *Rev. Roum. Morphol. Physiol.*, 1976, 13, 3.
6. CHANCE, B., WILLIAMS, B. G. — *Advanc. Enzymol.*, 1956, 17, 65—134
7. CHANCE, B. — *Fed. Proc.*, 1957, 16, 671—680.
8. CHANCE, B., COHEN, P., JÖBSIS, F., SCHOENER, B. — *Science*, 1962, 136, 325—329.
9. CHANCE, B., ERECINSKA, M., CHANCE, E. M., BOVERIS, A., WAGNER, M. — Energy Metabolism and The Regulation of Metabolic Process. În: „Mitochondria", (ed. *M. A., Mehlman, R. W., Honson)*, Academic Press. Inc., New York-Londra, 1972, p. 27—37.
10. DICKERSON, R. E. — *Sci. Amer.*, 1972, 226, 58—72.
11. GREEN, D. E., WHARTON, D. C. — *Biochem Z.*, 1963, 338, 335.
12. GREEN, D. E., YOUNG, J. H. — *Amer. Sci.*, 1971, 59, 92.
13. GREEN, D. E. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1974, 227, 324.
14. HACKENBROCK, C. R. — *J. cell· Biol.*, 1968, 37, 345.
15. JÖBSIS, F. — Basic Process in Cellular Respiration. În: „Handbook of Physiology" (ed. *W. O., Fenn, H., Rahn)*, Sect. 3, vol. I, American Physiological Society, Washington, 1964.
16. KRÖGER, A., KLINGENBERG, M. — În: „Current Topics in Bioenergetics" (ed. *D. R., Sanadi)*, vol. II, Academic Press Inc., New York, 1967, p. 152—190.
17. KRÖGER, A., KLINGENBERG, M. — În: „The Structure of Mitochondria" (ed. *A., Munn)*, Academic Press Inc., New York, 1974.
18. LEHNINGER, A. L. — Biochemstry, Worth Publishers Inc., New York, 1975.
19. MILLER, A. T., CONOLY, D. M., GABRIEL, M., HANDY, M. S. — *Amer. J. Physiol.*, 1959, 197, 653—956.
20. MITCHELL, P. — *Biol. Rev.*, 1966, 41, 445—502.
21. MORTON, R. K., — *Rev. Pure appl. Chem.*, 1958, 8, 161.
22. RACKER, E. — *Hosp. Practice*, 1974, 9, 87.
23. RACKER, E., HORSTMAN, L. — În: „Energy Metabolism and The Regulation of Metabolic Processes in Mitochondria. (ed. *M. A., Mehlman, R. W., Hanson)*., Academic Press, New York. — Londra, 1972.
24. SATO, N., WILLSON, D. F., CHANCE, B. — *FEBS Letters*, 1971, 15, 209—212.
25. STAINSBY, W. N., CAIN, S. M., OTIS, A. B. — *Fed. Proc.*, 1960, 19, 380.
26. TAPPAN, D. V., REYNAFARYE, D., PORTER, V. R., HURTADO, A. — *Amer. J. Physiol.*, 1957, 190, 93—98.
27. UTTER, M. F. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, 72, 451—461.

ADAPTĂRI RESPIRATORII FIZIOLOGICE

Respiraţia şi vîrsta

Respiraţia în perioada prenatală

Fătul, imersionat complet în lichidul amniotic, primeşte din circulaţia maternă cantităţile necesare de O_2 şi de substanţe nutritive şi plastice şi elimină, de asemenea în circulaţia maternă, CO_2 şi alţi produşi de catabolism. Plămînii fătului sînt umpluţi cu lichid amniotic şi, cu toate că nu participă la realizarea schimburilor respiratorii, prezintă încă din stadii precoce ale sarcinii mişcări respiratorii. Considerate multă vreme consecinţe ale unor detrese fetale severe, mai ales a hipoxiei intense, aceste mişcări — actualmente bine studiate — dovedesc tocmai buna stare fiziologică a fătului. Cercetări efectuate pe oi gravide au dovedit că în timpul perioadei intrauterine fătul prezintă 2 tipuri de mişcări respiratorii şi anume: mişcări neregulate, prezente între 35—40% din timp, apărînd cu o frecvenţă de pînă la 4 Hz, variabile continuu ca frecvenţă şi profunzime, însoţite de un mic influx şi eflux de lichid amniotic şi mişcări suspinoase, prezente 5—10% din timp, cu o frecvenţă de 1—4/minut, apărînd independent sau asociate cu mişcări respiratorii neregulate (10). Alte cercetări, efectuate pe feţi de maimuţe, au evidenţiat episoade scurte de mişcări suspinoase, sau scurte salve de mişcări respiratorii mai rapide, prezente peste 50% din timp, precum şi un al treilea tip de respiraţii, caracterizat prin fluctuaţii episodice, mici şi foarte rapide ale presiunii traheale fetale, avînd amplitudini de la deflexiuni abia perceptibile pînă la 2 mm Hg şi frecvenţe de la 1,5 la 3 Hz (20). Mişcările respiratorii fetale neregulate şi rapide au fost asociate cu mişcările rapide oculare, diferenţiindu-se 3 tipuri de comportament fetal: în stadiul de trezire şi în timpul somnului liniştit nu se produc mişcări respiratorii, în timp ce, simultan cu mişcările rapide ale ochilor, s-a înregistrat un tip caracteristic de respiraţii rapide, asociat cu o activitate electroencefalografică de voltaj redus, predominant rapidă din cortexul cerebral fetal, care a precedat debutul mişcărilor respiratorii şi a continuat după ce acestea au încetat (3). S-a evidenţiat de asemenea un adevărat ritm circadian al acestor mişcări respiratorii fetale, care ating un maximum între orele 8—9 p.m. şi un minimum între 8—9 a.m., similar cu activitatea electrică corticală biparietală (4). Cercetările efectuate pe feţi de oi şi de maimuţe au demonstrat că nu există diferenţe în concentraţia gazelor sanguine sau a pH în timpul perioadelor respiratorii sau în absenţa respiraţiilor, iar diminuarea Pa_{O_2} şi a Pa_{CO_2} la oaia gravidă are ca urmare încetarea respiraţiilor rapide şi neregulate (10). S-a demonstrat de asemenea o corelaţie inversă între pre-

zența mișcărilor respiratorii fetale și concentrația sanguină a ACTH (5), iar la oi gravide s-a constatat că salvele de mișcări respiratorii se însoțesc de tahicardie și creșteri ale presiunii arteriale sistolice și diastolice cu peste 50% față de nivelul bazal, modificările cardio-vasculare fiind atribuite creșterii activității simpatice și descărcării de catecolamine în circulația fetală (13).

Mișcările respiratorii ale fătului în uter au fost interpretate teleologic de unii autori (22) ca o „repetiție" a integrării la nivelul centrilor respiratori a diverselor aferențe și a inițierii semnalelor eferente pentru musculatura respiratorie, iar neregularitatea și inconstanța acestor mișcări au fost atribuite insuficienței stimulilor care ajung la nivelul sistemului nervos central de la diverse cîmpuri receptoare fetale. Cercetările din ultima decadă au precizat că mișcările lichidului amniotic în plămînii fătului, consecutiv mișcărilor respiratorii, favorizează descărcările de lichid amniotic produs în plămîni și în anumite circumstanțe rezorbția lui, precum și mișcarea anumitor substanțe din plămîni în sacul amniotic. Astfel, după ligatura traheală la fătul de maimuță s-a constatat o scădere a raportului lecitină-sfingomielină și a concentrației lecitinei în lichidul amniotic, indicînd că în mod normal aceste substanțe sînt secretate de plămîni în sacul amniotic; de asemenea, s-a dovedit că enzima acid fosfatidicfosfohidrolază (PAP-ază) și clorurile se găsesc în concentrații de cîteva ori mai mari în lichidul traheo-faringeal decît în lichidul amniotic, indicînd secreția lor în tractul respirator. Studiile cu hematii marcate cu radioizotopi, injectate în lichidul amniotic, au dovedit că inhalarea de lichid amniotic la fătul uman este un proces fiziologic, a cărui semnificație nu este încă cunoscută (11).

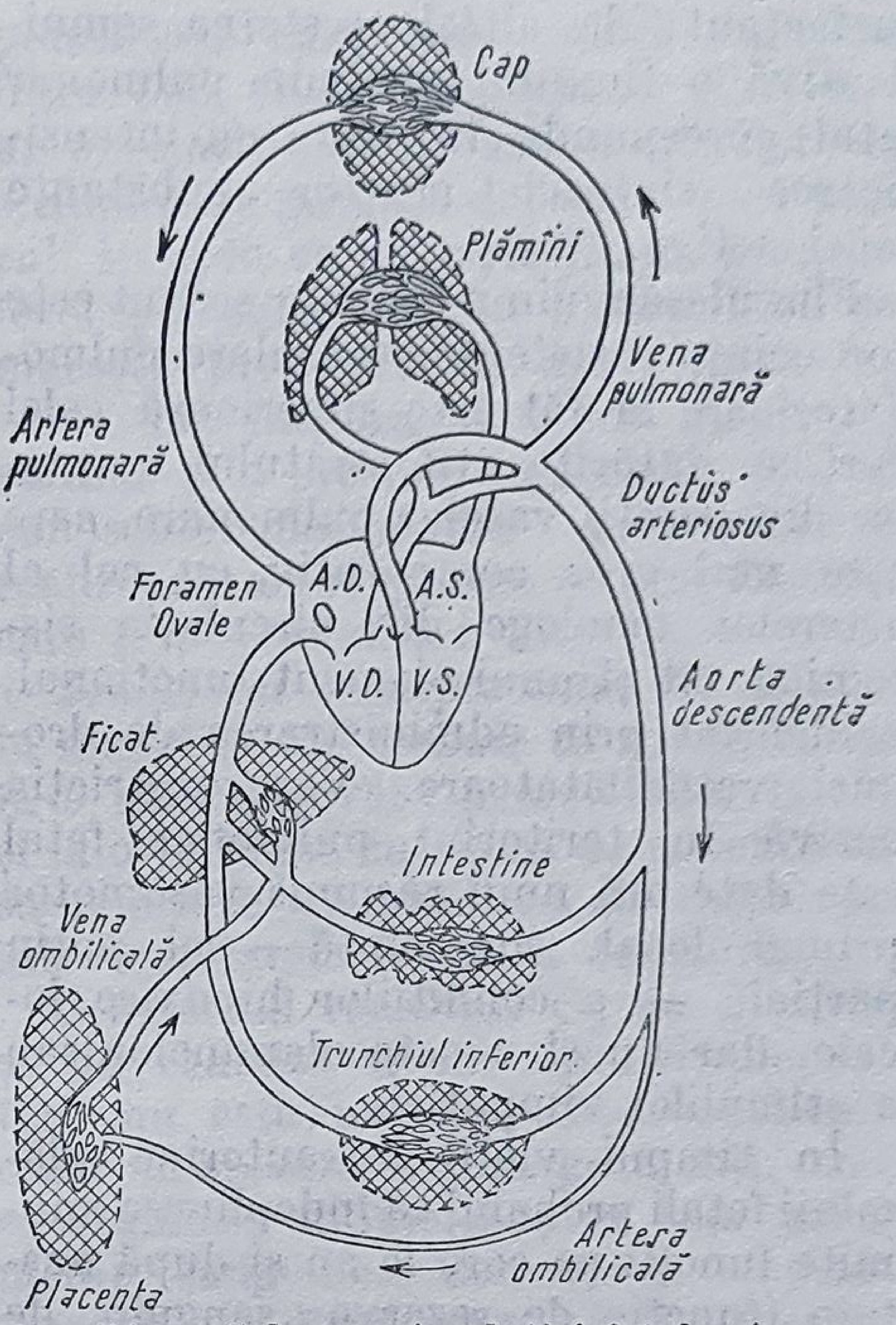


Fig. 74 — Schema circulației fetale, (reprodusă după Murray G.F.).

În timpul perioadei intrauterine irigația pulmonară este redusă, cea mai mare parte a sîngelui care ajunge în cordul drept fiind șuntată prin *foramen ovale* și *ductus arteriosus* (fig. 74). Cercetările efectuate la oi gravide au arătat că la 60 zile de gestație fluxul sanguin pulmonar al fătului era în medie de 38 ml/100 g plămîn/minut (3,7% din debitul cardiac), iar în sarcina de 140—150 zile fluxul crescuse la 126 ml/100 g țesut/minut (7% din debitul cardiac) (24). Asemănările morfo-funcționale dintre fătul uman și feții altor mamifere permit presupunerea că și la fătul uman ar avea loc modificări similare ale fluxului sanguin pulmonar. Debitul sanguin pulmonar este necesar pentru dezvoltarea organului și mai ales pentru aportul de materiale necesare metabolismului celular din pereții și ducturile alveolare care sintetizează

surfactant; de altfel creşterea semnificativă a fluxului sanguin pulmonar fetal corespunde în timp cu intensificarea sintezei acestor substanţe tensioactive.

Fluxul sanguin pulmonar scăzut este consecinţa rezistenţei vasculare pulmonare, care la făt este superioară celei aortice, datorită atît stratului muscular din pereţii vaselor pulmonare, care este mai gros comparativ cu cel al arterelor omologe din circulaţia sistemică, cît şi unui element funcţional, evidenţiat prin administrarea de droguri vasodilatatoare. Vasoconstricţia activă în teritoriul pulmonar fetal este datorată unui răspuns vasomotor primar local, consecinţă — cel puţin parţială — a condiţiilor hipoxice locale, dar nu şi a catecolaminelor sau a stimulilor simpatici.

În timpul vieţii intrauterine plămînii fetali probabil că îndeplinesc anumite funcţii pe care le au şi după naştere (funcţie de rezervor sanguin, de filtrare, de activare şi inactivare a unor substanţe biologic active etc.), dar bine demonstrate sînt doar funcţiile de secreţie a lichidului amniotic (plămînul este una din sursele principale de lichid amniotic) şi mai ales a surfactantului — materiale tensioactive fundamentale pentru funcţia pulmonară, începînd cu prima respiraţie şi continuînd apoi toată viaţa (22).

Schimburile respiratorii prin care se asigură fătului un aport de O_2 corespunzător necesităţilor şi eliminarea adecvată a CO_2 produs în cursul metabolismului intermediar au loc la nivelul placentei, care este „plămînul fetal" (15). Porţiunea maternă a placentei formează sinusuri sanguine largi, în care ajunge sînge arterializat prin arterele spiralate şi în aceste lacuri se proiectează vilozităţile coriale conţinînd ramuri mici ale arterelor şi venelor ombilicale.

Membrana placentară care separă sîngele matern de cel fetal are asemănări dar şi diferenţe faţă de membrana alveolo-capilară, fiind mai puţin permeabilă pentru gazele respiratorii, ceea ce explică de ce schimburile gazoase placentare sînt mai puţin eficiente decît cele pulmonare. În sarcinile mai mici de 6 luni această membrană este constituită din 4 straturi de origine fetală: sinciţiul trofoblastic, citotrofoblastul, ţesutul conjunctiv corionic şi endoteliul capilar, iar după 6 luni citotrofoblastul dispare progresiv, membrana fiind constituită din 2 straturi, deoarece capilarele vilozitare dilatate se găsesc imediat sub sinciţiu. Scăderea progresivă a grosimii membranei placentare evoluează concomitent cu creşterea suprafeţei şi a permeabilităţii, cel puţin pînă în săptămîna a 36-a de sarcină, după care scade treptat pînă la termen.

Schimburile gazoase respiratorii între sectorul matern (arterializat) şi cel fetal (venos) se efectuează prin difuziune simplă, pînă la egalizarea presiunilor parţiale ale O_2 şi CO_2 de ambele feţe ale membranei placentare. Rata acestor schimburi poate fi calculată cu ajutorul ecuaţiei de difuziune Fick simplificată (care nu include şi fluxul sanguin de o parte şi de cealaltă a membranei de schimb — factor de importanţă fundamentală pentru intensitatea schimburilor gazoase placentare) (27):

$$\frac{Q}{T} = K - A\,\frac{P_1 - P_2}{D}$$

în care:

Q/T	=	cantitatea de gaz transferată pe unitatea de timp;
K	=	coeficientul de difuziune a gazului;
A	=	suprafaţa de schimb;
$P_1 - P_2$	=	gradientul presiunilor parţiale ale gazelor din sîngele matern (P_1) şi din sîngele fetal (P_2)
D	=	grosimea membranei de difuziune.

Unii dintre factorii ecuației Fick sînt puțin variabili, alții însă pot suferi ample modificări adaptative, cînd intervine o tendință de alterare a schimburilor respiratorii care pune în pericol viața fetală.

Coeficientul de difuziune (K) depinde de proprietățile fizico-chimice ale membranei placentare, de temperatură și de solubilitatea gazelor. Valoarea sa nu a fost determinată pentru vilozitățile placentare dar, pe baza similitudinii cu alte țesuturi, se admite că ar avea valori asemănătoare cu cele ale plasmei și ale mușchiului și anume $3.10^{-7}-6.10^{-7}$ cm^2, s^{-1} atmosfere pentru O_2 și 1.10^{-5} $cm^2.s^{-1}$ atmosfere pentru CO_2.

Suprafața de schimb (A), calculată de diverși autori pe baza suprafeței vilozitare, are valori cuprinse între $6,4 \pm 0,3$ m^2 și $14,5$ m^2. Dar suprafața placentară de schimb este ceva mai redusă decît cea vilozitară, coincizînd cu cea a capilarelor vilozitare și reprezentînd factorul limitant al schimburilor gazoase.

Grosimea membranei de schimb (D) scade progresiv, atingînd valorile minime aproape de termen. Distanța care separă endoteliul capilarului fetal de spațiul intervilozitar matern în placenta la termen este în medie de $5,5\mu$, valoare care se dublează dacă se adaugă grosimea eritrocitului și a stratului de plasmă prin care trebuie să difuzeze gazele (această grosime este de 5—10 ori mai mare decît aceea a membranei alveolo-capilare).

Gradientul P_1-P_2 — factorul principal care asigură transferul gazelor prin membrana placentară — este încă neprecizat, cel puțin la om, din cauza multiplelor variabile și a dificultăților tehnice. În condiții fiziologice factorul cel mai important pentru menținerea schimburilor gazoase și a gradientului P_1-P_2, dar în același timp și factorul limitant al acestor schimburi, este fluxul sanguin utero-placentar, care are valori cuprinse între 500 și 700 ml/minut, din care aproximativ 25% nu participă la schimburile gazoase deoarece irigă uterul. În ceea ce privește fluxul sanguin fetal placentar acesta probabil că se mărește progresiv cu dezvoltarea fătului pe măsura creșterii debitului cardiac și a presiunii arteriale, nefiind cunoscute mecanismele prin care se realizează acest proces și nici factorii care îl pot modifica direct.

Transferul transplacentar al O_2 de la mamă la făt trebuie să se efectueze la o rată adecvată necesităților fetale și la o tensiune suficient de ridicată ca să realizeze un gradient de difuziune între capilarele fetale și țesuturi.

Gradientul tensiunii O_2 de o parte și de cealaltă a membranei placentare nu este unic, ci este constituit dintr-un spectru larg de gradienți, care se stabilesc dinamic între cele două medii sanguine. Cercetările experimentale au demonstrat că Po_2 în sîngele din spațiile intervilozitare variază între 36—68 mm Hg, valorile atît de dispersate fiind rezultatul unor modificări ale aportului, transportului și/sau eliberării de O_2 la nivel placentar, al variațiilor fluxului sanguin utero-placentar sau al zonei de recoltare, într-o placentă multivilozitară — cum este cea umană — Po_2 sanguină modificîndu-se progresiv pe măsură ce sîngele trece pe lîngă un număr mai mare de vilozități. În sîngele venos fetal (artera ombilicală) s-au obținut de asemenea valori variabile ale Po_2 cuprinse între 0—25 mm Hg, iar în sîngele arterial între 5—90 mm Hg. În sîngele recoltat prin catetere implantate cronic la oi și capre gravide s-a constatat că în ultima parte a gestației saturația în O_2 a sîngelui venei ombilicale a fost de 70—80% și a celui din artera ombilicală de 45—50%. În general se admite că gradientul mediu al tensiunilor de O_2 dintre sîngele din spațiile inter-

viloase și cel din capilarele fetale este de 20—25 mm Hg.

Fluxul sanguin matern este mai intens decît cel fetal și de aceea diferența a-v de O_2 este de numai 4,5 vol./100 ml în sîngele uterin, față de 9 vol./100 ml în sîngele fetal. Conform principiului Fick scăderea diferenței a-v de O_2 de o parte sau de ambele părți ale membranei placentare va mări gradientul $P_1—P_2$. Astfel creșterea fluxului sanguin matern, precum și orice stres care mărește fluxul sanguin placentar fetal, vor diminua diferența a-v de O_2 și, consecutiv, va crește gradientul $P_1—P_2$; în schimb, diminuarea fluxului sanguin mărește diferența a-v de O_2 și scade gradientul $P_1—P_2$.

Schimburile gazoase transplacentare sînt influențate și de capacitatea diferită a sîngelui matern și a celui fetal de a transporta O_2. În condiții fiziologice, la o concentrație sanguină a Hb de aproximativ 12 g/100 ml și la o saturație în O_2 de 95%, sîngele matern transportă, pe gram de Hb, 1,34 ml O_2, deci, 15,5 ml O_2/100 ml sînge. În lacurile interviloase acest sînge se amestecă cu un sînge mai puțin oxigenat, ceea ce va avea ca urmare scăderea Po_2 ușoară și neomogenă în funcție de zona placentară. Fătul, avînd o concentrație sanguină de Hb de 16—17 g/100 ml, poate transporta 20—25 ml O_2/100 ml sînge.

Transferul O_2 de la mamă la făt este facilitat de afinitatea mai mare pentru O_2 a sîngelui fetal, proprietate care se evidențiază prin devierea spre stînga a curbei de disociere a oxihemoglobinei fetale. Această caracteristică a sîngelui fetal a fost atribuită HbF (fetale), care pînă la 5—6 luni este unica Hb prezentă în sîngele fătului, fiind apoi înlocuită progresiv de HbA, mai ales postnatal, pentru că la naștere HbF reprezintă încă 80% din totalul Hb din sîngele fetal. Diferențele de afinitate pentru O_2 între HbA și HbF au fost atribuite capacității mai reduse a HbF de a lega 2. 3. DPG (a se vedea „Transportul sanguin al O_2“), dar similitudinea curbelor de disociere ale HbF și HbA în soluție și constatarea că afinitatea pentru O_2 crește cu creșterea grosimii celulare au dus la concluzia că afinitatea crescută a sîngelui fetal pentru O_2 se datorește atît grosimii mai mari a eritrocitelor fetale, cît și altor factori, printre care: diferențele de concentrație electrolitică, activitatea mai scăzută a carboanhidrazei etc. Transferul transplacentar de O_2 este favorizat și de ușoara deviere spre dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei din sîngele matern, consecință a ușoarei tendințe spre acidoză caracteristică graviditătii. Urmarea diferențelor dintre curbele de disociere a oxihemoglobinelor din sîngele matern și fetal este că sîngele fetal fixează O_2 la o presiune parțială mai mică decît sîngele matern. Astfel saturația cu O_2 a sîngelui matern în proporție de 50% necesită o Po_2 de 25 mm Hg, în timp ce aceeași saturație se obține în sîngele fetal la o Po_2 de 19 mm Hg, iar la o Po_2 de 25 mm Hg saturația sîngelui fetal cu O_2 ajunge la 65%.

Transferul transplacentar de O_2 de la mamă la făt este favorizat și de un dublu efect Bohr (diminuarea afinității Hb pentru O_2 cînd crește concentrația CO_2 și a H^+, cu deplasare spre dreapta a curbei de disociere și creșterea afinității pentru O_2, odată cu devierea spre stînga a curbei de disociere în condițiile scăderii concentrației CO_2 și a H^+). La nivel placentar sîngele fetal eliberează în sîngele matern CO_2 și acid lactic, determinînd devierea spre dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei sîngelui matern și favorizarea eliberării de O_2. La nivelul țesuturilor fetale situația se inversează, în sensul că CO_2 și acidul lactic, care se acumulează local, deviază spre stînga curba de disociere a sîngelui matern,

favorizînd eliberarea O_2. Curba de disociere a oxihemoglobinei din sîngele fetal este caracterizată şi printr-o pantă abruptă în segmentul său inferior (saturaţie sub 60—70%), ceea ce face ca în ţesuturile periferice să se elibereze o cotă mai mare de O_2.

Aceste caracteristici ale sîngelui fetal, deşi facilitează transferul transplacentar de O_2, nu par însă esenţiale, deoarece s-a constatat că oxigenarea organismului fetal este adecvată şi în cazul unor anemii fetale marcate, precum şi după înlocuirea aproape integrală a eritrocitelor fetale cu eritrocite de adult în cazurile de eritroblastoze grave transfuzate intrauterin.

Fătul necesită o anumită cantitate de O_2/minut, care trebuie să-i fie livrat la o tensiune scăzută, obişnuit între 25—30 mm Hg. Această tensiune scăzută a O_2 se menţine pînă la naştere graţie curbei de disociere a oxihemoglobinei, care permite ca sîngele fetal să aibă o saturaţie relativ crescută de O_2 (deci să transporte o cantitate mare) la o tensiune mică. Sîngele fetal care părăseşte placenta are o saturaţie de O_2 similară cu cea din sîngele placentar matern şi anume de aproximativ 80%, deci subtotală, din cauza şunturilor intraplacentare, a raporturilor disadaptate de perfuzie placentară materno-fetală sau a schimbărilor bruşte ale debitului sanguin matern sau fetal. Sîngele din venele ombilicale, înainte de a intra în circulaţia arterială fetală, suferă o diminuare a saturaţiei în O_2 consecutiv amestecului cu sînge din venele portă şi cava inferioară, iar sîngele care intră în atriul drept se mai amestecă şi cu sîngele adus de cava superioară. Cea mai mare parte a sîngelui fetal arterializat la nivel placentar ajunge din cava inferioară în atriul stîng prin *foramen ovale* şi de aici în ventriculul stîng şi apoi în aorta ascendentă, care irigă predominant cordul şi creierul cu sîngele cel mai bine oxigenat. Sîngele din atriul drept, mai sărac în O_2, ajunge în ventriculul drept şi de aici în aorta descendentă prin *ductus arteriosus*, irigînd cea mai mare parte a ţesuturilor corpului (fig. 74).

Transferul transplacentar al CO_2 de la făt la mamă este condiţionat de aceiaşi factori care dirijează şi transferul, în sens invers, al O_2. Studiile efectuate la gravide aproape de termen au evidenţiat un gradient al P_{CO_2}, între sîngele fetal şi cel matern, în medie de 7 mm Hg. Gradientul feto-matern al CO_2 este ceva mai mare decît cel prevăzut pe baza metabolismului fetal, ca urmare a descărcării de produşi finali ai metabolismului placentar în sîngele venei ombilicale. Astfel, s-au obţinut valori ale P_{CO_2} între 38—42 mm Hg şi ale pH între 7,30—7,35 în sîngele venei ombilicale, comparativ cu valorile P_{CO_2} între 48—54 mm Hg şi ale pH între 7,24—7,29 în sîngele arterei ombilicale. Curbele de disociere a P_{CO_2} sînt deplasate spre dreapta, atît la gravidă cît şi la făt, la acesta din urmă aproape dublu faţă de valorile materne. Cu toate că obişnuit gradientul P_{CO_2} de o parte şi de cealaltă a membranei placentare este aproximativ de 3 ori mai mic decît cel al O_2 — poate şi mai mic în condiţii fiziologice — transferul CO_2 de la făt la mamă se face adecvat, ca urmare a difuzibilităţii mari a gazului carbonic.

Transferul transplacentar al CO_2 de la făt la mamă este facilitat de anumite caracteristici cantitative ale Hb fetale. Astfel concentraţia mai mare a Hb în sîngele fetal permite transferul unor cantităţi mai mari de CO_2 pentru o anumită creştere a P_{CO_2}, cu modificări minime ale pH. Presiunile parţiale ale O_2 din sîngele matern şi fetal influenţează de asemenea transferul CO_2 din circulaţia fetală în cea maternă printr-un dublu efect Haldane (facilitarea transferului de CO_2 sub influenţa creşterii oxigenării sîngelui fetal şi/sau a scăderii oxigenării sîngelui matern). La nivel placentar efectul Haldane se

manifestă prin creşterea capacităţii sîngelui matern de a accepta CO_2 după eliberarea O_2, deoarece oxigenarea influenţează disocierea grupărilor acide din legătura hem-globină, iar saturaţia cu O_2 influenţează legarea CO_2 de grupările aminice ale moleculei Hb, sub formă de carbaminhemoglobină. Efectul Haldane acţionează în sens invers cînd sîngele fetal este oxigenat în placentă şi sîngele matern în plămîni. Curba de disociere, atît a sîngelui matern cît şi a celui fetal, este influenţată în mare măsură de devierile echilibrului acido-bazic, suferind modificări în special în timpul travaliului.

Respiraţia în perioada intranatală

Naşterea realizează trecerea fătului dintr-un mediu lichidian într-unul aerian, iar din punct de vedere respirator trecerea de la respiraţia placentară la cea pulmonară. În cele cîteva minute în care se efectuează decolarea placentei de uter şi suspendarea circulaţiei extracorporeale (placentară), fătul trebuie să realizeze o serie de complexe adaptări de care depinde supravieţuirea lui şi anume: să restructureze activitatea sistemului nervos central şi vegetativ, să evacueze lichidul din plămîni şi să-l înlocuiască cu aer, să stabilească o circulaţie pulmonară adecvată ventilaţiei şi să modifice circulaţia sîngelui prin cord şi vasele mari (22). Aceste multiple adaptări, care se realizează obişnuit cu promptitudine şi precizie, au loc concomitent, sînt interconectate şi sînt esenţiale pentru dezvoltarea unui sistem cardio-respirator capabil să menţină un aport adecvat de O_2.

Mecanismele nervoase de reglare a respiraţiei, care au început să acţioneze încă din timpul sarcinii, coordonînd mişcările respiratorii fetale descrise anterior, sînt complet dezvoltate la naştere şi, ca urmare, pot intra în funcţie încă în primul minut postnatal. Punerea în funcţie a centrilor respiratori este rezultatul bombardării lor imediat după expulzie de către multiple şi complexe aferenţe neobişnuite, provenite de la nivelul diverşilor extero-, proprio- şi interoceptori ai organismului fetal, stimulaţi de: sunete, lumină, mirosuri, presiune, frig, tact, durere, variaţiile presiunii parţiale a gazelor sanguine (scăderea Pa_{O_2} şi creşterea Pa_{CO_2} şi a $[H^+]$ ca rezultat al întreruperii circulaţiei placentare) etc (7). Cei mai mulţi autori continuă să atribuie asfixiei declanşarea respiraţiilor, deoarece orice naştere, oricît de normală, se însoţeşte de un grad oarecare de asfixie, ca urmare a contracţiilor uterine extrem de puternice, iar experimental se poate declanşa procesul respirator la fătul de ovine prin clamparea cordonului ombilical. S-au adus însă o serie de argumente care dovedesc că asfixia nu este singura cauză a iniţierii respiraţiilor. Astfel s-a arătat că la concentraţii ale gazelor sanguine similare celor găsite la nou-născuţi nu se declanşează respiraţii la feţi; de altfel unii nou-născuţi încep să respire imediat după expulzie înainte de a se fi putut instala asfixia. S-a mai remarcat faptul că asfixia consecutivă clampării cordonului determină un tip de respiraţii care diferă de cel care se instalează după naşterea normală şi anume se produce o respiraţie suspinoasă după 90 de secunde, iar respiraţia ritmică normală se instalează numai după 4 minute (28). De asemenea s-a arătat că după clamparea cordonului chemoreceptorii sino-carotidieni şi aortici intră imediat în activitate ca urmare a stimulării simpatice, dar aceşti receptori — de importanţă fundamentală pentru reglarea respiraţiei la adult — nu sînt indispensabili pentru declanşarea respiraţiilor la nou-născut, deoarece procesul are loc şi

după secționarea nervilor lor aferenți. Apare probabil că un rol mare în declanșarea respirațiilor la nou-născut au alți factori, printre care răcirea tegumentelor — frecțiile cu alcool sau eter și imersia alternativă în băi calde și reci fiind metode tradiționale de reanimare a nou-născutului în apnee — și poate lipsa stimulilor cutanați obișnuiți ai vieții intrauterine, dovadă fiind faptul că după clamparea cordonului la fătul menținut în lichid amniotic se instalează respirații de tip suspinos timp de 6—10 minute și apoi fătul moare, sau constatarea că după imersia în apă animalul nou-născut încetează să mai respire (28). Din datele menționate reiese concluzia că declanșarea respirațiilor este rezultatul a numeroși stimuli periferici și, poate și centrali, care converg asupra centrilor respiratori.

Pentru a se putea realiza funcția de ventilație pulmonară trebuie mai întîi să se evacueze cei aproximativ 50 ml lichid care umplu căile respiratorii. Acest lichid, care diferă prin compoziția sa chimică atît de plasmă, cît și de lichidul amniotic, este produsul de secreție al celulelor alveolare, evacuat permanent sau neregulat în faringe, de unde este expulzat în sacul amniotic sau înghițit de către făt. În timpul nașterii în prezentație craniană o parte din acest lichid este evacuată pasiv, ca urmare a compresiunii toracelui fetal în timpul străbaterii filierei pelvi-genitale; mecanismul nu este însă esențial, deoarece nou-născuții în prezentație pelviană sau cei extrași prin operație cezariană evacuează fără dificultăți lichidul intrapulmonar. Restul lichidului este drenat prin capilarele perialveolare și limfatice, proces favorizat de expansiunea toracelui și diminuarea profundă a presiunii intratoracice consecutiv contracției musculaturii inspiratorii, care stimulează trecerea lichidului din alveole în spațiile interstițiale. Cercetări experimentale, efectuate în primele ore după naștere, au dus la concluzia că aproximativ 30% din totalul lichidului pulmonar și întreaga cantitate de proteine pe care acesta o conține sînt drenate pe cale limfatică (26).

Prima respirație, care survine obișnuit la 20—30 de secunde după expulzie, necesită un efort considerabil din partea musculaturii inspiratorii, pentru a putea mișca aerul și coloana de lichid cu viscozitate de 100 ori superioară celei a aerului și a învinge forțele de retracție elastică și rezistența tisulară pulmonară, precum și forțele de tensiune superficială care se exercită la nivelul fiecărei interfețe aer-lichid (7). Înregistrările efectuate la nou-născuți(17) au arătat că înaintea primei mișcări respiratorii presiunea pleurală este egală cu cea atmosferică, dar în prima jumătate de secundă a primei inspirații presiunea pleurală coboară cu 40 cm H_2O sub nivelul presiunii atmosferice (23). În acest interval volumul pulmonar se modifică foarte puțin, dar imediat apoi aerul pătrunde brusc în plămîni, fără ca presiunea pleurală să se mai modifice substanțial. Aerul expansionează spațiile alveolare, împingînd spre peretele alveolar lichidul care le umplea și care va trece în spațiile interstițiale, lăsînd la suprafața alveolei surfactantul pe care îl conținea și care va intra în pelicula alveolară ce se formează rapid, avînd rol fundamental în determinarea proprietăților mecanice ale plămînilor la nou-născut. În expirația care urmează, mai întîi scade valoarea depresiunii pleurale și abia ulterior — către sfîrșitul fazei — diminuă brusc și volumul plămînilor. Respirațiile următoare fac să se ajungă treptat la un raport aproape constant între presiunea pleurală și volumul pulmonar.

În timpul primelor respirații aerul pătruns în plămîni nu este expirat complet — cu toate că nou-născutul face eforturi expiratorii puternice — ci

rămîne parțial în plămîni, constituind volumul rezidual. Dacă aerul inspirat ar fi evacuat complet prin expirație s-ar produce refluxul lichidului, precum și o atelectazie prin colabarea pereților alveolari și ai canalelor mici, ceea ce ar necesita un efort considerabil pentru a le repermeabiliza și după cîteva respirații ar epuiza musculatura respiratorie. Asemenea tulburări sînt prezente în detresa respiratorie a nou-născutului (maladia membranelor hialine) (a se vedea mai departe).

În orele următoare complianța ajunge să fie de 4—5 ori mai mare decît la naștere, iar rezistența la flux diminuă la un sfert din valoarea avută la primele respirații, atît ca urmare a îndepărtării lichidului din căile respiratorii, cît și a accentuării depresiunii intratoracice spre sfîrșitul expirației. Pe măsura creșterii CRF se mărește și diametrul căilor aerifere mici. La nou-născut se admite că raza alveolelor măsoară aproximativ jumătate din valoarea de la adult, iar cea a bronhiolelor terminale 3/4. Rezistența la flux este de 25—30 cm $H_2O \cdot l^{-1} \cdot s^{-1}$ (aproximativ de 14 ori mai mare decît la adult), ventilația/minut este de 560 ml $\cdot$ minut^{-1} (față de 6—8 l la adult), volumul curent este de aproximativ 17 ml, spațiul mort anatomic de 9 ml și consumul de O_2 de 23 ml (9) (18).

Concomitent cu modificările pulmonare menționate, și ca urmare a lor, au loc o serie de adaptări cardio-vasculare, avînd ca rezultat dirijarea întregii cantități de sînge care se întoarce la cord spre teritoriul vascular pulmonar în vederea realizării hematozei. Deoarece aceasta necesită ca regimul circulator pulmonar să se facă sub o rezistență scăzută și un debit crescut, încă de la primele respirații rezistența patului vascular scade profund, probabil mai ales ca urmare a creșterii P_{AO_2} și a Pa_{O_2} și scăderii Pa_{CO_2}, a P_{ACO_2} și a $[H^+]$ — vasele pulmonare fiind extrem de sensibile la variațiile concentrațiilor gazelor sanguine — dar și a forțelor mecanice asociate distensiei pulmonare, deoarece procesul are loc și cînd plămînii sînt destinși cu N_2. La diminuarea rezistenței vasculare pulmonare mai contribuie și înlocuirea lichidului din plămîni cu aer și stabilirea unei interfețe aer-lichid la suprafața alveolară, ceea ce are ca rezultat modificarea geometriei alveolare și generarea unor noi forțe de suprafață, care mențin deschise capilarele și alte vase mici. Cercetările efectuate la animale au dus la concluzia că aceste efecte sînt aditive și de amplitudine similară (22).

Concomitent cu distensia pulmonară și scăderea rezistenței vasculare pulmonare la aproximativ 20% din valoarea avută în perioada intrauterină, au loc și importante modificări în circulația sîngelui (fig. 74). Imediat după legarea cordonului rezistența vasculară periferică crește brusc și presiunea în aortă ajunge să o egalizeze pe cea pulmonară. Fluxul sanguin pulmonar crește considerabil ca urmare a diminuării rezistenței în teritoriul pulmonar și sîngele, care se întoarce în cantități crescînde de la plămîni la cord, mărește progresiv presiunea în atriul stîng pînă cînd, depășind-o pe cea din atriul drept, se închide *foramen ovale*. Ocluzia acestui orificiu are loc în primul minut după prima respirație, dar închiderea lui anatomică este definitivă de abia după cîteva săptămîni. Scăderea rezistenței vasculare pulmonare, eliminarea circulației placentare cu rezistență scăzută și creșterea rezistenței vasculare în marea circulație, au ca urmare și inversarea fluxului sanguin prin ductul arterial. În 10—30 de minute după debutul respirațiilor lumenul acestui canal se strîmtorează progresiv, dar obstrucția sa definitivă are loc doar după cîteva zile. Consecutiv obliterării canalului arterial efectul șunt dispare, debitul ventriculului

sting îl depășește pe cel al ventriculului drept și în 1 1/2—2 săptămîni după naștere presiunea în ventriculul drept și artera pulmonară atinge valorile de la adult.

Cercetările recente (21), care au investigat mecanismele de producere a acestor modificări circulatorii, au evidențiat rolul important al kininelor plasmatice — cele mai importante substanțe naturale vasodilatatoare. S-a constatat că în sîngele nou-născutului concentrația kininelor atinge valori foarte mari, similare sau chiar superioare celor găsite la pacienții cu sindrom carcinoid în timpul crizelor, ca urmare a activării kalikreinei, în perioada imediat postnatală, prin creșterea Pao_2 și a leucocitozei și prin scăderea temperaturii sîngelui din cordonul ombilical. La rîndul rău, kalikreina transformă kininogenul plasmatic în kinine (bradikinină), iar acestea determină constricția vaselor ombilicale și a canalului arterial și dilatația teritoriului vascular pulmonar (fig. 75). S-a mai sugerat și o participare a prostaglandinelor, care în timpul sarcinii au rolul de a menține permeabil canalul arterial, deoarece administrarea rectală a unei doze unice de indometacină — substanță antiinflamatorie prin inhibarea sintezei de prostaglandine — provoacă ocluzia canalului arterial la nou-născut, în cazul cînd acest proces nu a avut loc spontan.

Lipsa respirațiilor imediat după naștere — *starea de moarte aparentă* — poate fi consecința suferinței fetale în timpul nașterii, mai ales ca urmare a hipoxiei care poate afecta centrii nervoși, a obstrucției căilor respiratorii și a altor cauze, a căror detaliere ar depăși cadrul acestui capitol. Apariția precoce a unei insuficiente respiratorii, care se agravează progresiv și duce la moartea nou-născutului, este consecința imaturității pulmonare și realizează *sindromul de detresă respiratorie a nou-născutului*, cea mai frecventă complicație pulmonară a acestei vîrste. În geneza acestui sindrom un rol de prim plan îl joacă deficitul de surfactant alveolar, care are drept consecință faptul că tensiunea superficială de la nivelul interfeței aer-lichid de la suprafața alveolelor nu mai diminuă pe măsură ce crește suprafața. Dacă tensiunea superficială rămîne ridicată, mărirea volumului alveolar în inspirație va necesita o creștere mai mare a presiunii transpulmonare, ceea ce se soldează cu sporirea travaliului ventilator, hipoventilație alveolară, acidoză și, în final, colaps. Deficitul de surfactant alveolar face ca tensiu-

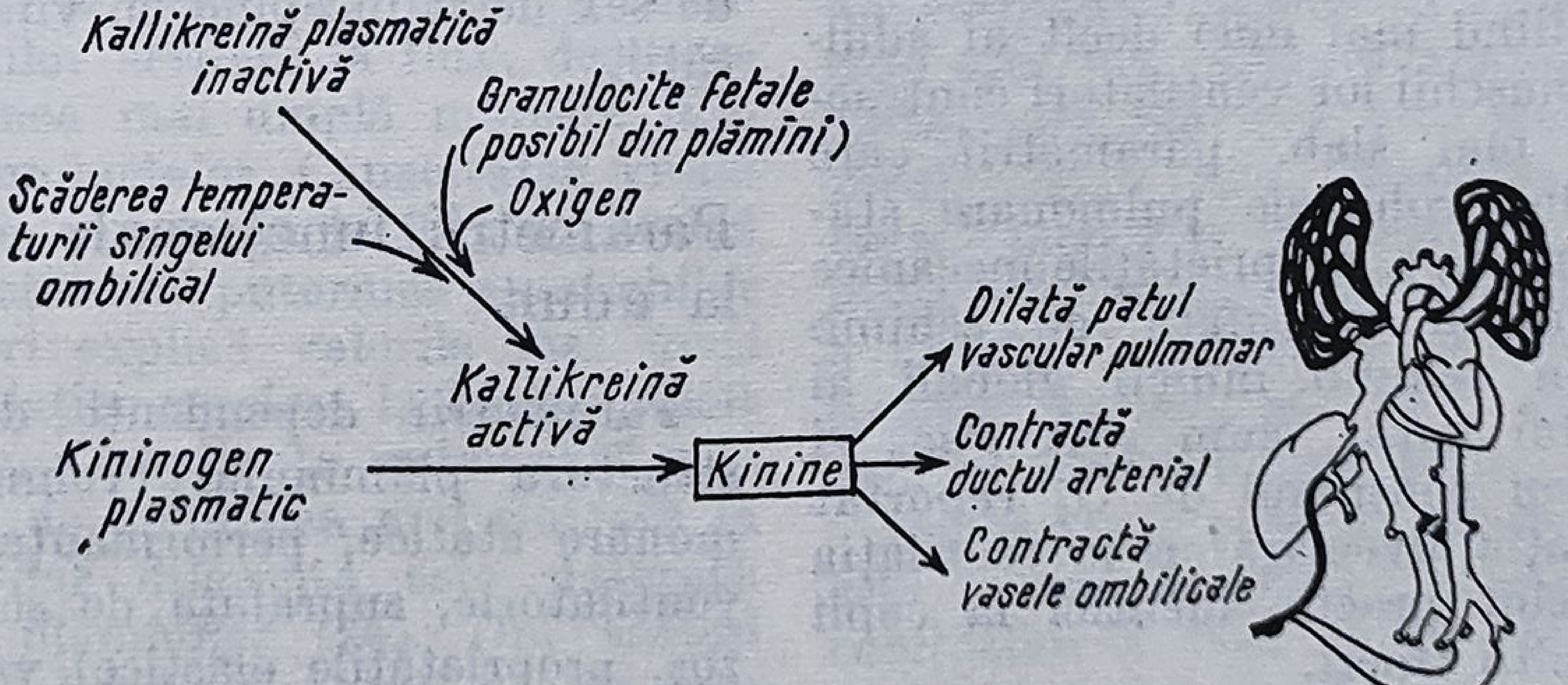


Fig. 75 — Schema căilor potențiale care participă la activarea kininelor și contribuția posibilă a acestora la ajustările circulației neonatale (reprodusă după Melmon, Clein, Hughes și Nies).

nea superficială a alveolelor mici să nu scadă îndeajuns pentru ca acestea să rămînă deschise la presiunea transpulmonară la care alveolele mari sînt menţinute deschise; ca urmare, echilibrul stabil dintre volumul alveolelor mici şi volumul alveolelor mari (vezi pag. 35) se anulează şi alveolele mici se golesc în cele mari şi colabează. Sîngele care le perfuzează nu se mai arterializează şi, cînd numărul lor este mare, se produce hipoxemie, retenţie de CO_2 şi acidoză. Valoarea ridicată a tensiunii superficiale favorizează în acelaşi timp ultrafiltrarea de lichid plasmatic în alveole (prezenţa surfactantului le menţine „uscate"); aspectul vitros al ultrafiltratului a făcut ca sindromul să fie denumit iniţial „boala cu membrană hialină".

Respiraţia pulmonară la copii

Schimburile gazoase nu diferă la copii comparativ cu adulţii tineri, în schimb se deosebesc parametrii funcţionali dependenţi de mărimea plămînilor şi de forţa de contracţie a muşchilor ventilatori (16). Plămînii copiilor fiind mai mici decît ai adultului şi muşchii lor ventilatori contractîndu-se mai slab, parametrii care diferă sînt volumele pulmonare statice şi dinamice, proprietăţile mecanice pulmonare şi suprafaţa de schimb gazos; în schimb, indicii globali ai schimbului gazos, cum sînt Pa_{O_2} şi Pa_{CO_2}, sau consumul de O_2 raportat la ventilaţia alveolară ori la ventilaţia globală sînt practic identici la copii şi la adulţii tineri.

Capacitatea pulmonară totală şi volumele componente sînt mai mici la copii, dar raportul dintre volumul rezidual şi capacitatea pulmonară totală este aproape egal cu al adultului. Volumul expirator maxim pe secundă şi debitele expiratorii maxime instantanee prezintă de asemenea valori absolute mai mici la copii (12) (30). Rezistenţa la flux în căile aerifere ale copilului este mai mare decît la adult, datorită diametrului mai mic al căilor aerifere, iar complianţa pulmonară este mai redusă, aceste două caracteristici mecanice explicînd frecvenţa mai mare a ciclurilor ventilatorii la copil; frecvenţa prezintă valorile cele mai ridicate la copilul mic şi diminuă progresiv cu vîrsta. Suprafaţa membranei alveolo-capilare, fiind dependentă de mărimea plămînilor, este mai mică la copil decît la adult şi de aceea transferul gazos dintre aerul alveolar şi sîngele din capilarele pulmonare va fi mai redus.

Parametrii menţionaţi se modifică paralel cu vîrsta copilului, valorile lor apropiindu-se progresiv de cele observate la adultul tînăr. La pubertate, relaţia dintre aceşti parametri şi mărimea corpului (exprimată de obicei prin înălţime) este mai bună decît relaţia cu vîrsta, pentru că accelerarea procesului de creştere survine la unii copii mai curînd decît la alţii. Evoluţia parametrilor funcţionali pulmonari cu vîrsta nu diferă în funcţie de sex decît începînd cu vîrsta pubertăţii.

Parametrii funcţionali la adult

Parametrii dependenţi direct de structura plămînului (volumele pulmonare statice, performanţa maximă ventilatorie, suprafaţa de schimb gazos, proprietăţile elastice) variază nu numai cu vîrsta, ci şi cu mărimea plămînului. Parametrii dependenţi de raporturile dintre diferitele mecanisme ale funcţiei respiratorii a plămînilor (presiunile parţiale ale gazelor respiratorii în sîngele arterial) sînt dimpotrivă independenţi de mărimea plămînilor şi nu variază decît cu vîrsta.

Începînd de la pubertate, parametrii din prima categorie prezintă de asemenea diferențe în funcție de sex. De exemplu, la talie egală capacitatea pulmonară a bărbaților este mai mare decît a femeilor din aceeași grupă de vîrstă. Cauza acestor diferențe nu este încă bine elucidată, dar probabil că un rol important dețin expansiunea mai mare a plămînilor și forța de contracție mai mare a mușchilor ventilatori la bărbat decît la femeie. Conținutul mai redus în colagen al plămînilor la bărbați comparativ cu al femeilor ar putea explica expansiunea mai bună și volumele pulmonare mai mari; dar cantitatea mai mică de colagen (atribuită unei dezvoltări insuficiente a țesutului de susținere în plămînii bărbatului în cursul perioadei de creștere rapidă la adolescență) sugerează totodată că plămînii bărbatului ar fi mai vulnerabili la factorii iritanți din mediul înconjurător, un argument în acest sens fiind frecvența net mai mare a emfizemului la bărbați. Expansiunea mai mare a plămînilor la bărbat are drept urmare nu numai valori mai mari ale CPT și ale volumelor componente, dar și valori mai mici ale rezistenței căilor aerifere la flux, deoarece expansiunea mai amplă mărește diametrul conductelor. Capacitatea vitală mai mare, rezistența la flux mai mică și contracția mai puternică a mușchilor ventilatori explică valorile mai mari ale ventilației maxime la bărbat decît la femeie. Complianța pulmonară statică este de asemenea mai ridicată la bărbat, dar diferența este datorată mărimii plămînilor (14). Din același motiv, factorul de transfer este mai mic la femeie. Parametrii care evaluează global funcția de schimb gazos (Pa_{O_2} și Pa_{CO_2}, precum și echivalentul ventilator al O_2 în repaus și la efort) nu diferă cu sexul. Dar puterea maximă aerobă este mai mică la femei decît la bărbați, pentru că debitul cardiac maxim este mai redus la femei.

Parametrii funcționali pulmonari prezintă variații sezoniere și diurne care se înscriu în jurul unei valori medii dependente de vîrstă. Factorii care corelează cu aceste variații ciclice sînt:

— somnul, prin reducerea stimulului central al respirației, conduce la hipoventilație alveolară, ale cărei consecințe imediate sînt creșterea Pa_{CO_2} și diminuarea Pa_{O_2};

— postura influențează capacitatea reziduală funcțională (CRF este mai mare în poziția ortostatică), volumul și distribuția sîngelui în capilarele pulmonare;

— digestia, prin derivarea sîngelui către tubul digestiv, provoacă reducerea perfuziei pulmonare și, consecutiv, scăderea factorului de transfer al gazelor prin membrana alveolo-capilară;

— creșterea temperaturii are același efect;

— variațiile hormonale din cursul fazelor ciclului menstrual au fost corelate cu variații ale Raw.

Conlucrarea acestor factori (și poate și a altora) provoacă variații diurne ale rezistenței la flux în căile aerifere, care este mai ridicată noaptea și prezintă valoarea cea mai coborîtă în jurul orei 9 a.m. Creșterea Raw în cursul nopții se însoțește de o distribuție mai puțin uniformă în plămîni a aerului inspirat. În sfîrșit, au fost descrise variații sezoniere ale VEMS, care ar fi mai amplu vara.

Cunoașterea cauzelor acestor variații este necesară pentru standardizarea condițiilor în care se determină parametrii funcționali pulmonari și pentru interpretarea modificărilor observate într-un caz anumit.

Altă cauză de variație a funcției respiratorii este antrenamentul sportiv. Practicarea sistematică a exercițiilor fizice ori a unei discipline sportive se reflectă în ameliorarea unora sau altora dintre parametrii funcției

pulmonare, în raport cu sportul practicat, dar în toate cazurile se observă o creştere a capacităţii de efort muscular, mai evidentă la sportivii de performanţă. Dacă după o perioadă suficient de lungă antrenamentul nu mai este practicat, ameliorările funcţionale regresează, dar pot fi recuperate cu rapiditate la o nouă reluare a activităţii sportive (8). Practicarea sistematică a eforturilor fizice într-o perioadă oarecare a vîrstei adulte reprezintă o stocare a unui potenţial de creştere rapidă a capacităţii de efort muscular şi de recuperare rapidă după o perioadă de inactivitate.

Modificările funcţiei pulmonare a adultului în raport cu progresiunea vîrstei

Pe măsura înaintării în vîrstă plămînii adultului sînt supuşi unui proces de involuţie. Diminuarea circulaţiei bronşice cu rol nutritiv, alterarea permeabilităţii membranei celulare şi modificarea structurii moleculare a colagenului concură la deteriorarea ţesutului pulmonar. Micşorarea tonusului muşchilor ventilatori şi rigidificarea cuştii toracice se asociază modificărilor pulmonare. Examenul anatomopatologic al plămînilor evidenţiază alterări structurale care se accentuează cu vîrsta: creşterea dimensiunilor sacilor alveolari şi a „ferestrelor" din pereţii alveolelor, mărirea diametrului bronhiolelor respiratorii şi, mai ales, al canalelor alveolare, creşterea cantităţii de elastină şi apariţia fibrozei în tunica intimă a arteriolelor şi a venulelor pulmonare etc. Efectele acestor alterări structurale asupra funcţiei respiratorii a plămînilor completează în timp tabloul funcţional al plămînului de involuţie senilă. Modificările structurale pulmonare instalate cu vîrsta, precum şi variaţiile parametrilor funcţionali pulmonari nu justifică termenul de „emfizem senil", utilizat încă în unele lucrări, în special din cauza lipsei semnului morfopatologic caracteristic emfizemului — distrugerea difuză a septurilor alveolare (25).

Particularităţile funcţionale ventilatorii care apar cu vîrsta se datoresc în mare măsură micşorării reculului elastic pulmonar şi modificării relaţiei dintre presiunea pleurală şi volumul pulmonar (6). Curba volum-presiune statică se deplasează progresiv în sus şi către stînga pe măsură ce individul înaintează în vîrstă, astfel că la orice volum pulmonar presiunea pleurală are o valoare mai puţin scăzută comparativ cu cea atmosferică la indivizii mai în vîrstă decît la cei tineri (29). Diminuarea depresiunii pleurale semnalează micşorarea forţei de retracţie elastică a parenchimului pulmonar. Alt semn de pierdere a elasticităţii este micşorarea cu vîrsta a presiunii maxime inspiratorii, care scade cu 2,1 cm H_2O la fiecare decadă. În sfîrşit, complianţa pulmonară dinamică devine cu vîrsta dependentă de frecvenţa ventilaţiei şi anomalia pare să fie provocată de aceeaşi diminuare a reculului elastic, de vreme ce rezistenţa la flux în căile aerifere nu este crescută.

Diminuarea reculului elastic pulmonar este încă insuficient explicată pe baze structurale, deoarece conţinutul în elastină creşte cu vîrsta numai în pleură, în timp ce în parenchimul pulmonar se menţine constant, iar modulul de elasticitate a fibrelor individuale nu este modificat. Probabil că mai important pentru reculul elastic pulmonar este sediul fibrelor elastice, cu vîrsta diminuînd mai ales numărul şi grosimea fibrelor elastice din ducturile alveolare şi orificiile de comunicare ale acestora cu alveolele.

Micşorarea reculului elastic pulmonar cu vîrsta favorizează închiderea căilor aerifere mici la volum pulmonar din ce în ce mai mare; în consecinţă, volumul rezidual creşte de la 1,5 l

la 20 de ani la 2,2 l la 60 de ani. Reducerea reculului elastic al plămînului micşorează tracţiunea exercitată de acest organ asupra pereţilor cuştii toracice, dar aceasta nu se mai dilată, cum ar fi de aşteptat, pentru că a devenit — cu vîrsta — rigidă. Capacitatea pulmonară totală rămîne nemodificată; consecinţa este scăderea capacităţii vitale.

Reducerea reculului elastic şi închiderea căilor aerifere la volum pulmonar mai mare, apropiat de capacitatea reziduală funcţională, explică neuniformitatea temporală a distribuţiei ventilaţiei la individul în vîrstă; cînd subiectul inspiră un volum curent normal, unităţile funcţionale din zona declivă primesc mai tîrziu aer inspirat, pentru că bronhiolele lor se deschid ulterior (2).

Cu vîrsta scade numărul unităţilor cu raport ventilaţie/perfuzie normal (19). În schimb, creşte numărul alveolelor slab perfuzate faţă de ventilaţia lor şi prin aceasta spaţiul mort fiziologic se măreşte de la 20% din volumul curent la vîrsta de 20 de ani la 40% la 60 de ani. Creşte de asemenea şi numărul alveolelor cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mic, avînd ca rezultat mărirea contaminării venoase a sîngelui arterial şi creşterea gradientului alveolo-arterial de O_2 de la 2,9 mm Hg la vîrsta de 20 de ani la 21,1 mm Hg la 70 de ani, iar presiunea parţială a O_2 în sîngele arterial (la nivelul mării) scade de la 100,4 mm Hg la 20 de ani la 78,0 mm Hg Hg la 70 de ani. Scăderea cu vîrsta a Pao_2 corelează cu modificările reculului elastic pulmonar, aceşti doi parametri fiind legaţi prin efectele pe care reculul elastic le exercită asupra calibrului căilor aerifere şi prin aceasta asupra distribuţiei ventilaţiei. În schimb, $Paco_2$ nu suferă modificări cu toate că sensibilitatea centrilor respiratori la CO_2 scade cu vîrsta.

Transferul gazos prin membrana alveolo-capilară (1) este afectat prin diminuarea suprafeţei de schimb gazos (creşterea „ferestrelor" alveolare) şi, în mai mică măsură, prin micşorarea volumului sanguin din capilarele pulmonare. Tco scade de la 33,3 la 23,3 ml CO · mm Hg^{-1} .min^{-1}, în intervalul 20—70 de ani (pentru înălţimea de 170 cm, la bărbat).

Ventilaţia maximă scade constant cu vîrsta. Declinul performanţei ventilatorii maxime se exprimă deobicei în rata de scădere a VEMS care este de 0,03 l pe an.

Ventilaţia/minut în condiţii de efort muscular standardizat este mai mare la individul în vîrstă decît la cel tînăr, la fel ca şi consumul de O_2. Ambele se explică prin slaba coordonare a mişcărilor, care determină o cheltuială de energie în exces. Cum debitul cardiac maxim şi patul vascular pulmonar diminuă cu vîrsta, metabolismul anaerob se instalează la puteri mai mici de efort la bătrîni decît la tineri: capacitatea de adaptare la efort muscular a indivizilor în vîrstă este micşorată. Consumul maxim de O_2 scade de la 3,2 l · min^{-1} la 35 de ani la 2,3 l · min^{-1} la 65 de ani.

Modificările funcţionale respiratorii, împreună cu scăderea activităţii de epurare a macrofagelor pulmonare şi a mecanismelor imunologice neurale şi celulare, explică susceptibilitatea crescută la infecţii pulmonare şi gravitatea evoluţiei lor la bătrîni. S-a mai sugerat că scăderea mecanismelor de apărare, inclusiv a „supravegherii imune", ar favoriza apariţia sau cel puţin dezvoltarea neoplasmelor pulmonare, a căror frecvenţă este foarte ridicată la bătrîni.

Bibliografie selectivă

1. ANDERSON, T. W., SHEPHARD, R. J. — *Respiration*, 1969, *26*, 1.
2. ANTHONISEN, N. R., DANSON, J., ROBERTSON, P. C., ROSS, W. R. D. — *Resp. Physiol.*, 1969, *8*, 58.
3. BODDY, K., DAWES, G. S. — *Brit. med. Bull.*, 1975, 31, 3.
4. BODDY, K., DAWES, G. S., ROBINSON, J. — Intrauterine Fetal Breathing Movements. In: „Modern Perinatal Medicine" (sub red. *L. Gluck)*, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1974, p. 381.
5. BODDY, K., JONES, C. T., ROBINSON J. — *Nature (Lond).*, 1974, 250, 75.
6. COHN, J. E., DONOSO, H. D., — *J. clin. Invest.*, 1963, *42*, 1406.
7. COMROE, J. H., Physiologie de la respiration, ed. a II-a Masson et Cie., Paris, 1972.
8. COTES, J. E., MEADE, F. — *Ergonomics*, 1959, *2*, 195.
9. CROSS K. W., — *Brit. med. Bull.*, 1961, *17*, 160.
10. DAWES, G. S. — Breathing and Rapid Eye Movements Sleep Before Birth., Barcroft Symposium, 1972, p. 49—62.
11. DUENHOELTER, J. H., PRICHARD, J. A. — *Amer. J. Obst. Gynec.*, 1977, 129, 3, 326.
12. DUȚU ȘT., JIENESCU, ZOICA, BÎSCĂ, NICOLETA, SIBILA, S., FIERBINȚEANU, OLGA, IONESCU, ECATERINA — *Pediatria*, 1977, *3*, 213.
13. FOURON, J. C., KORCAZ, Y., LEDUC B. — *Amer. J. Obst. Gynec.* 1976, 123, 868.
14. FRANK, N. R., MEAD, J., SIEBENS, A. A., STOREY, C. F., — *J. appl. Physiol.*, 1956, *9*, 38.
15. GANONG, W. F., Review of Medical Physiology, ed. a VIII-a Lange Medical Publications, Los Altos, 1977, p. 465.
16. HELLIESSEN, P. J., COOK, C. D., FRIEDLANDER, L., AGATHON, S., — *Pediatrics*, 1968, *22*, 80.
17. KARLBERG, P. — *J. Pediat.*, 1960, 56, 585.
18. KARLBERG, P., CHERRY, R. B., ESCARDO, F. E., KOCH, G. — *Acta Pediat. (Upsala)*, 1962, *51*, 121.
19. LENFANT, C. — *J. appl. Physiol.*, 1963, *18*, 1090.
20. MARTIN, C. B., MURATA, Y., PETRIC, R. H., ȘI COLAB. — *Amer. J. Obst. Gynec.* 1974, 119, 939.
21. MELNON, K. L., CLINE, M. J., HUGHES, T., NIOS, A. S. — *J. Clin. Invest.* 1968, 47, 1, 290.
22. MURRAY, J. F. — The Normal Lung, W. B. Saunders Comp., Philadelphia Londra-Toronto, 1976, p. 10.
23. POLGAR, G. — *Clin. Pediat.* (Upsala) 1963, *2*, 562.
24. RUDOLPH, A. M., HEYMANN, M. A. — *Circulat. Res.* 1970, *26*, 289.
25. STĂNESCU, ST., DUȚU, ȘT., JIENESCU, ZOICA — *Respiration*, 1968, *25*, 232.
26. STRANG, L. B. — Uptake of Liquid from The Lung, at The Start of Breathing. În: Development of The Lung (sub red. *A. V. S. De Runck, R. Porter)*, Ciba Foundation Symposium, Little, Brown and Comp., Boston, 1967, p. 348—375.
27. TEODORESCU, EXARCU, I. — (sub red.) — Fiziologia și fiziopatologia reproducerii umane, Ed. medicală, București, 1977, p. 527—37.
28. TCHOBROUTSKY, CATHERINE — La Recherche, 1975, *6*, 61, 933.
29. TURNER, J. M., MEAD, J., WOHL, M. E. — *J. appl. Physiol.*, 1968, *25*, 664.
30. ZAPLETAL, A., MOTOYAMA, E. K., VAN DE WOESTIJNE, K. P., HUNT, V. R., BOUHUYS, A. — *J. appl. Physiol.*, 1969, *26*, 208.

Respirația și sarcina

Creșterea necesităților metabolice în cursul sarcinii implică intensificarea schimburilor gazoase la nivelul plămînilor. Pentru aceasta, începînd cu săptămîna a opta — a noua de sarcină, la nivelul aparatului toraco-pulmonar se instalează o serie de modificări morfo-funcționale a căror consecință este adaptarea schimbului gazos la noile condiții funcționale (5).

Modificările morfo-funcţionale toracice în cursul sarcinii au drept rezultat menţinerea eficienţei funcţiei de pompă a aparatului toraco-pulmonar în condiţiile în care uterul — devenit organ abdominal — deplasează în sens cranial diafragmul, tinzînd să micşoreze volumul cuştii toracice. Examenele radiologice efectuate în ultima lună a sarcinii au relevat că, deşi ascensionată cu aproximativ 4 cm, bolta diafragmatică îşi păstrează excursiile ventilatorii. Menţinerea mobilităţii normale a diafragmului se datorează, pe de o parte, scăderii tonusului musculaturii abdominale, pe de alta, lărgirii bazei cuştii toracice, a cărei circumferinţă sporeşte cu 6 cm prin orizontalizarea coastelor şi deschiderea unghiului xifoidian (de la 70° la începutul sarcinii la 105° la termen). Aceste modificări, care se instalează înainte ca uterul gravid să înceapă să exercite presiune asupra boltei diafragmatice, au fost atribuite influenţelor hormonale şi, poate, relaxinei (4). Modificările morfo-funcţionale toracice au drept consecinţă schimbarea tipului ventilator al gravidei, care din costal superior devine predominant diafragmatic.

Modificările funcţiei respiratorii a plămînilor în cursul sarcinii constau în:
— diminuarea volumelor pulmonare statice şi dinamice,
— hiperventilaţie globală.

Volumele pulmonare statice diminuă cu progresiunea sarcinii, volumul rezidual înregistrînd scăderile cele mai marcate: în sarcina la termen VR este cu 20% mai mic decît valorile postnatale la aceleaşi persoane (1).

Diminuarea capacităţii vitale este mai puţin marcată şi se face pe seama volumului expirator de rezervă. Celelalte două volume componente ale capacităţii vitale, VT şi VIR tind să crească (primul, mai ales), dar augmentarea lor nu poate anihila efectul scăderii VER asupra CV. Creşterea VIR în ultimele luni de sarcină se datorează sporirii dimensiunilor cuştii toracice şi amplificării mişcărilor diafragmatice. Ca urmare a însumării reducerilor VR şi VER, capacitatea reziduală funcţională este de asemenea diminuată. În sfîrşit, capacitatea pulmonară totală apare uşor scăzută datorită diminuării atît a CV, cît şi a VR.

Volumele pulmonare dinamice, în primul rînd VEMS, scad paralel cu CV, tabloul pus în evidenţă la explorarea funcţională fiind acela al unei disfuncţii ventilatorii restrictive uşoare sau cel mult moderate.

Hiperventilaţia se instalează curînd în cursul sarcinii, ventilaţia/minut în repaus crescînd progresiv, astfel că la termen depăşeşte cu aproximativ 42% valoarea măsurată în perioada postpartum la aceleaşi persoane (1). Augmentarea $\dot{V}E$ se datorează mai ales creşterii VT, frecvenţa ventilaţiei rămînînd nemodificată (4). Hiperventilaţia globală observată la gravide ar fi rezultatul modificării reactivităţii centrilor nervoşi respiratori, ea precede şi depăşeşte creşterea consumului de O_2, astfel că echivalentul ventilator al O_2 ($\dot{V}/\dot{V}o_2$) este mărit. S-a emis ipoteza că hiperventilaţia la gravide ar fi consecinţa excesului de progesteron (2), pentru că $\dot{V}E$ apare crescut şi în faza luteală a ciclului menstrual normal (3) şi pentru că injectarea de progesteron este urmată de creşterea $\dot{V}A$ atît la normali, cît şi la bolnavii de emfizem în hipercapnie (6). Progesteronul în exces ar acţiona fie direct asupra neuronilor respiratori, fie indirect, modificînd reactivitatea chemoreceptorilor la stimulii fiziologici (Pco_2, Po_2, pH). Faptul că $\dot{V}E$ creşte la gravide prin mărirea VT, şi nu prin augmentarea frecvenţei, face ca ventilaţia alveolară să sporească la sfîrşitul sarcinii cu aproximativ 70% faţă de valorile de control. $\dot{V}A$ ridicată realizează condiţii mai bune de hematoză.

Excesul de progesteron — diminuînd tonusul musculaturii netede a bronhiilor mici și a bronhiolelor — determină totodată și o micșorare apreciabilă (cu 50%) a rezistenței globale la flux, al cărei efect este favorizarea fluxului de aer în și de la alveole. Determinarea reculului elastic pulmonar la gravide nu a semnalat abateri de la normal, infirmînd în modul acesta opinii mai vechi potrivit cărora sarcina ar induce scăderea complianței pulmonare.

Valorile normale ale celor doi parametri mecanici pulmonari — reculul elastic și rezistența la flux — arată că distribuția aerului inspirat la unitățile funcționale pulmonare se face uniform, iar diminuarea CRF explică scurtarea timpului de amestec intrapulmonar al Heliului.

Schimburile gazoase respiratorii în sarcină se caracterizează prin difuziunea normală a gazelor prin membrana alveolo-capilară și prin creșterea prelevării de O_2 la nivelul plămînului, care la gravide în apropiere de termen atinge valori cu 15% mai ridicate decît la negravide. Creșterea prelevării și, implicit, a consumului de O_2 nu s-ar explica printr-o eventuală augmentare a activității metabolice a țesuturilor gravidei, ci s-ar datora consumului de O_2 al uterului gravid și al anexelor lui (în special, placenta), stimulării respirației și circulației materne, și fătului, al cărui consum de O_2 (raportat la kilocorp) nu este mai mare decît cel al mamei, pentru că fătul în uter nu trebuie să-și mențină temperatura constantă prin mijloace proprii (4).

În ceea ce privește gazele sanguine, Pao_2 apare întrucîtva mai ridicată și $Paco_2$ mai coborîtă decît la negravide, ambele fiind consecința hiperventilației globale, care se instalează încă din stadiile precoce ale sarcinii. Se pare că scăderea $Paco_2$ în sîngele matern, care ar atinge în cel de al doilea trimestru 30,9 mm Hg, de la 38 mm Hg cît este normal, ar favoriza eliminarea CO_2 din organismul fetal; pentru organismul matern, însă, hipocapnia are efecte negative în sensul că deregleză echilibrul electrolitic, prin scăderea bicarbonaților plasmatici (în condițiile menținerii pH) și, consecutiv, a natremiei și a osmolarității plasmatice.

Modificările ventilației pulmonare în timpul nașterii se caracterizează prin accentuarea hiperventilației sub efectul anxietății și al durerii provocate de dilatație și expulsie. Creșterea $\dot{V}E$ se asociază cu sporirea $\dot{V}A$, mecanism prin care se asigură augmentarea prelevării de O_2, care într-un travaliu normal crește la valori asemănătoare celor ale unui efort fizic moderat, iar într-un travaliu rapid la valori similare celor dintr-un efort muscular intens. Concomitent crește și eliminarea de CO_2, avînd ca rezultat diminuarea $Paco_2$, care compensează tendința la acidoză metabolică la parturientele agitate ori în inaniție de mai multe ore.

Bibliografie selectivă

1. CUGELL D.W., FRANK, N.R., GAENSLER, E.A., BADGER, T.L. — *Amer, Rev. Tuberc.*, 1953, *67*, 558.
2. DÖRING, G.K., LOESCHKE, H.H., OCHWALDT, B. — *Pflüger's Arch. ges. Physiol.*, 1950, *252*, 216.
3. GODLAND, R.L., POMMERENKE, W. T. — *Fertil. and Steril.*, 1952, *3*, 394.
4. HYTTEN, F. E., LEITCH. I. — The Physiology of Human Pregnancy, ed. a II-a, Blackwell Scientific Publication, Oxford-Londra-Edinburgh, 1971.
5. TEODORESCU EXARCU, I. (sub red.) — Respirația. In: „Fiziologia și fiziopatologia reproducerii umane", Edit. medicală, București, 1977, p. 517.
6. TYLER, J. M. — *J. clin. Invest.*, 1960 *39*, 34.

Respirația și efortul muscular

Mişcarea este esenţială pentru supravieţuire, putînd fi considerată drept cel mai fiziologic tip de stres la care este supus organismul. De aceea studiul răspunsurilor adaptative la efort şi a factorilor care limitează capacitatea maximă de efort, atît în condiţii normale, cît şi în diverse stări patologice, reprezintă o preocupare importantă pentru fiziologi. Cu toate acestea există încă multe lacune în înţelegerea mecanismelor care tulbură capacitatea de efort în cursul bolilor şi a modului cum condiţionarea fizică sau lipsa ei protejează sau modifică răspunsurile organismului la influenţele diverselor afecţiuni, accidente sau boli degenerative. Înţelegerea mecanismelor efortului muscular este utilă, deci, nu numai pentru cunoştinţele pe care le furnizează despre un important proces fiziologic, dar şi pentru potenţialitatea de a preveni şi trata o serie de boli curente.

Efortul muscular este posibil datorită transformării la nivelul muşchilor activi a energiei chimice, eliberate din compuşii macroergici, în energie mecanică necesară contracţiei musculare. Transformarea se însoţeşte de intensificarea reacţiilor de oxidare, ceea ce duce la creşterea consumului de oxigen al ţesuturilor, aportul suplimentar de O_2 fiind realizat printr-un sistem de mecanisme de adaptare metabolice, circulatorii, respiratorii şi nervoase.

Energia necesară scurtării miofibrilelor provine din degradarea adenozintrifosfatului (ATP). Cele aproximativ 20 kg muşchi ai extremităţilor inferioare (forma cea mai des folosită de efort muscular este efortul dinamic al membrelor inferioare) conţin aproximativ 100 mmol ATP (5 mmol/kg muşchi) (13). Această cantitate poate elibera aproximativ 1 kcal energie mecanică şi termică, echivalentă cu aceea necesară pentru efectuarea unui lucru mecanic de 85 kgm.

Eforturile musculare de putere mai mare sau de durată mai lungă fac necesară resinteza continuă a ATP degradat, care se realizează prin intervenţia a trei mecanisme:

1. hidroliza creatinfosfatului (CF) prezent în muşchi în concentraţie de 15—20 mmol/kg, permite prin energia eliberată de degradarea unei molecule de CF reconstituirea unei molecule de ATP. Creatinfosfatul începe să se degradeze de îndată ce scade concentraţia moleculară a ATP în muşchi, iar transferul de energie se face de la moleculă la moleculă. Hidroliza CF poate pune la dispoziţie imediat o cantitate mare de energie (4—5 kcal), suficientă însă numai pentru cîteva secunde;

2. glicoliza, amorsată de asemenea de diminuarea ATP din muşchi, constă în degradarea unităţilor glucozil din molecula de glicogen în acid piruvic. În absenţa O_2, hidrogenul eliberat în cursul glicolizei reduce piruvatul la lactat, două molecule de lactat provenite dintr-o unitate glucozil furnizînd energia necesară reconstituirii a trei molecule de ATP. Procesul este întrucîtva mai lent decît precedentul şi cheltuiala de energie pe care o permite este mai puţin intensă;

3. oxidarea acetatului produs prin degradarea moleculelor de glicogen sau de acizi graşi necesită oxigen. Suplimentul de O_2 necesar pentru a asigura contracţia miofibrilelor este acoperit printr-un aport sporit, asigurat prin activarea schimburilor gazoase dintre atmosferă şi sîngele din capilarele pulmonare. Acest mecanism prezintă o mare inerţie (consumul de O_2 nu atinge intensitatea optimă decît după un anumit interval), cheltuiala de energie pe care o asigură are o intensitate limită (consumul de O_2 nu poate depăşi o anumită valoare maximă), în schimb,

are o capacitate foarte mare și, dacă efortul nu este atît de puternic încît să determine epuizarea imediată, un subiect normal poate cheltui 700 kcal pe oră pe seama proceselor oxidative aerobe (8).

Rolul ce revine fiecăruia dintre cele trei mecanisme în generarea energiei necesare efortului muscular depinde de durata acestuia: eforturile de scurtă durată își procură cea mai mare parte din energia necesară prin intermediul CF, cele medii din glicoliză, iar cele lungi din procesele oxidative. Eforturile musculare efectuate în activitatea zilnică se înscriu în categoria eforturilor de durată lungă și, ca atare, energia necesară desfășurării lor provine, în cea mai mare parte, din procesele oxidative. Intensitatea acestor procese poate fi apreciată măsurînd cantitatea de O_2 prelevată într-un minut din aerul inspirat (parametru numit consum de O_2 — $\dot{V}o_2$)[1]. Valoarea maximă a acestuia — *consumul maxim de O_2* ($\dot{V}o_2mx$) — este considerată astăzi drept cea mai potrivită modalitate de a exprima capacitatea de adaptare a unui subiect la efort fizic (12).

Prelevarea de O_2 pe minut, măsurată în perioada stabilă a eforturilor musculare de putere crescîndă, crește proporțional cu puterea efortului pînă la o anumită valoare a acesteia, dincolo de care $\dot{V}o_2$ rămîne nemodificat, oricît ar continua să crească puterea efortului. Nivelul la care $\dot{V}o_2$ atinge plafonul variază, fiecare individ fiind caracterizat prin $\dot{V}o_2mx$ și prin *puterea maximă aerobă*, care este puterea cea mai mică a efortului la care se atinge $\dot{V}o_2mx$. Depășirea acestui nivel face ca efortul muscular să devină chinuitor și să nu mai poată fi continuat decît cîteva minute de către subiectul normal. Eforturile musculare de putere inferioară (submaximale) pot fi continuate cu atît mai mult timp cu cît sînt mai slabe (16).

Adultul tînăr poate atinge un $\dot{V}o_2mx$ de 3,0 l oxigen pe minut (45—50 ml/min/kg), valoare superioară de 10—12 ori consumului de O_2 din repaus. $\dot{V}o_2mx$ este mai mic la femei și diminuă cu vîrsta, la 60 de ani $\dot{V}o_2mx$ reprezentînd doar 70% din valoarea corespunzătoare a tinerilor.

$\dot{V}o_2mx$ reprezintă limita superioară de adaptare a întregului lanț de sisteme care intervin în schimbul gazos dintre atmosfera ambiantă și mitocondriile celulelor active la nivelul cărora se desfășoară reacțiile oxidative.

Evoluția consumului de O_2 în cursul efortului muscular. Prelevarea de O_2 nu urcă la valoarea corespunzătoare intensității lucrului mecanic impus organismului de îndată ce a început efectuarea efortului. În eforturile musculare de putere constantă (așa-numitele eforturi quadrangulare), consumul de O_2 crește treptat pentru a atinge platoul abia după cîteva minute de la începutul efortului (14)(7). Întîrzierea cu care schimburile gazoase se adaptează cheltuielii de energie face ca organismul să contracteze un deficit de O_2 care nu este plătit decît după ce efortul a încetat. De aceea la sfîrșitul efortului consumul de O_2 nu revine imediat la valoarea de repaus, ci scade treptat, în decurs de cîteva minute, O_2 consumat în exces față de nevoile metabolice de repaus reprezentînd *datoria de O_2* plătită în perioada de recuperare după efort fizic (fig. 76).

Deficitul de O_2 se constituie prin:

— utilizarea celor 5—6 kcal furnizate de hidroliza CF, care provoacă un deficit de aproximativ 1 litru de O_2;

— glicoliza, care poate genera un deficit de maximum 5—6 l O_2;

[1] Denumirea de consum de O_2 este improprie, cît timp se referă la prelevarea O_2 din aerul inspirat, dar volumul de O_2 prelevat din aer într-un minut este egal cu volumul de O_2 care pătrunde din sînge în interiorul celulelor, dacă nu sînt tulburări circulatorii.

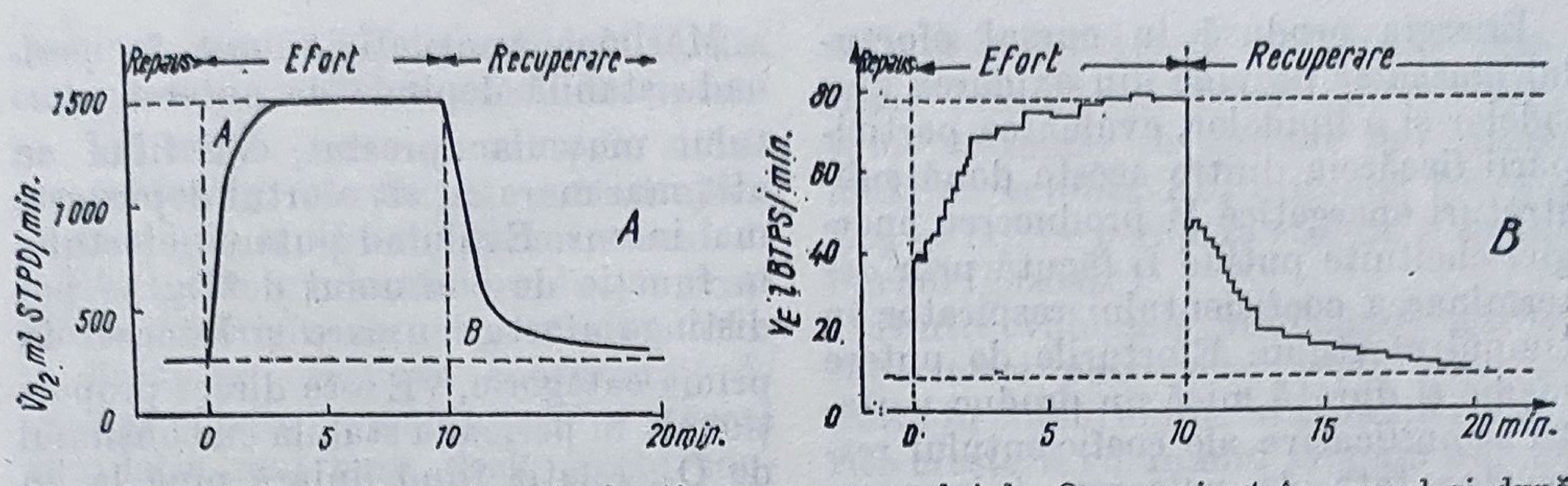


Fig. 76 — *A*. Evoluţia în funcţie de timp a consumului de O_2 pe minut în cursul şi după un efort muscular de putere medie. Suprafeţele A şi B corespund deficitului de O_2 şi, respectiv, datoriei de O_2. *B*. Evoluţia ventilaţiei/minut în cursul şi după acelaşi efort muscular.

— scăderea Po_2 la nivelul muşchilor în activitate — cu atît mai marcată cu cît efortul muscular este mai intens — determină eliberarea a 0,5 l O_2 fixaţi pe mioglobină şi creşte desaturarea sîngelui venos, adăugînd un deficit de încă 0,4 l O_2.

Plata datoriei de O_2 se face prin inversarea mecanismelor menţionate anterior, datoria de O_2 plătită fiind aproape totdeauna mai mare decît deficitul de O_2 constituit. Reconstituirea depozitului de CF, resaturarea cu O_2 a mioglobinei şi readucerea saturării sîngelui venos la valoarea de repaus consumă o cantitate de O_2 egală cu aceea a deficitului de O_2. Diferenţa dintre datorie şi deficit se datoreşte, pe de o parte, reoxidării lactatului, care necesită o cantitate de energie dublă faţă de cea eliberată în cursul producerii lui şi, pe de alta, faptului că timp de mai multe minute după încetarea efortului atît ventilaţia/minut, cît şi debitul cardiac şi temperatura corpului se menţin ridicate, consumînd O_2 în exces faţă de deficitul constituit.

Creşterea datoriei de O_2 peste un anumit nivel critic este unul din factorii care limitează durata eforturilor puternice, subiectul neantrenat încetînd activitatea cînd a contractat o datorie de O_2 de aproximativ 10 l; printr-un antrenament de durată acest plafon poate fi ridicat pînă la 17—18 l.

Eliminarea CO_2 ($\dot{V}co_2$) în cursul efortului se face în primele minute paralel cu consumul de O_2 (4). Cînd intensitatea efortului se apropie de puterea maximă aerobă, creşterea acidului lactic datorată intensificării degradărilor anaerobe provoacă diminuarea pH, care are drept urmare o hiperventilaţie cu eliminare de CO_2 în exces, comparativ cu $\dot{V}o_2$. Raportul de schimb gazos respirator ($\dot{V}co_2/\dot{V}o_2$) devine supraunitar şi nu mai corespunde coeficientului respirator, pierzîndu-şi şi semnificaţia metabolică.

Randamentul efortului muscular efectuat se deduce din raportul dintre energia mecanică produsă şi energia suplimentară cheltuită, deoarece numai o parte din energia consumată este convertită în energie mecanică. Randamentul este de 20—25% pentru un efort de putere medie, valoarea lui diminuă la puteri mici sau intense. Viteza sau frecvenţa mişcărilor, îndemînarea subiectului şi oboseala influenţează de asemenea mărimea randamentului. În orice caz, randamentul efortului muscular rămîne slab, pentru că randamentul muşchilor este mic (sub 30%) şi pentru că augmentarea ventilaţiei/minut şi a debitului cardiac se realizează cu mare cheltuială de energie. Toată cantitatea de energie care nu este convertită în energie mecanică se degajă sub formă de căldură.

Energia produsă în cursul efortului muscular provine din oxidarea glucidelor şi a lipidelor, evaluarea participării fiecăreia dintre aceste două substraturi energetice la producerea energiei cheltuite putînd fi făcută prin determinarea coeficientului respirator în timpul efortului. Eforturile de putere medie şi durată mică nu produc variaţii semnificative ale coeficientului respirator faţă de valoarea de repaus, atestînd că lipidele şi glucidele sînt oxidate în aceste condiţii în proporţii similare celor din repaus. Apropierea coeficientului de unitate traduce combustia preponderentă a glucidelor, iar diminuarea coeficientului în eforturile de lungă durată este dovada creşterii importanţei combustiei lipidelor.

Adaptările fiziologice în cursul exerciţiului muscular

Creşterea aportului de O_2 la celulele în activitate se realizează prin adaptarea funcţiilor respiratorie şi circulatorie la nevoile energetice din starea de efort.

Adaptarea ventilaţiei pulmonare se caracterizează prin hiperpnee, definită drept creşterea ventilaţiei/minut neînsoţită de hipocapnie, adică de diminuarea P_{ACO_2} şi Pa_{CO_2} (creşterea $\dot{V}E$ asociată cu hipocapnie se numeşte hiperventilaţie). Ventilaţia/minut creşte chiar de la începutul efortului şi continuă să crească progresiv timp de cîteva minute, pînă cînd atinge o valoare ce se menţine aproape constantă (perioada stabilă, „*steady state*", perioada de echilibru a schimburilor gazoase) cît timp durează efortul, dacă puterea efortului nu este mare; la puterea maximă aerobă $\dot{V}E$ creşte continuu. Cînd efortul încetează ventilaţia/minut diminuă imediat şi rapid, dar sînt necesare mai multe minute (cu atît mai multe cu cît puterea efortului a fost mai mare), pînă cînd $\dot{V}E$ revine la valoarea dinainte de începerea efortului.

Mărimea ventilaţiei/minut în perioada stabilă depinde de puterea efortului muscular prestat, $\dot{V}E$ fiind cu atît mai mare cu cît efortul depus este mai intens. Evaluînd puterea efortului în funcţie de consumul de O_2, se pot distinge eforturi uşoare şi intense. În prima categorie, $\dot{V}E$ este direct proporţională în perioada stabilă cu consumul de O_2, relaţia fiind liniară pînă la un $\dot{V}o_2$ de aproximativ 2 litri/minut sau 75% din consumul maxim de O_2. Eforturile intense se înscriu dincolo de această limită, $\dot{V}E$ şi $\dot{V}o_2$ cresc disproporţionat, $\dot{V}E$ mărindu-se mult mai mult decît consumul de O_2 (fig. 77).

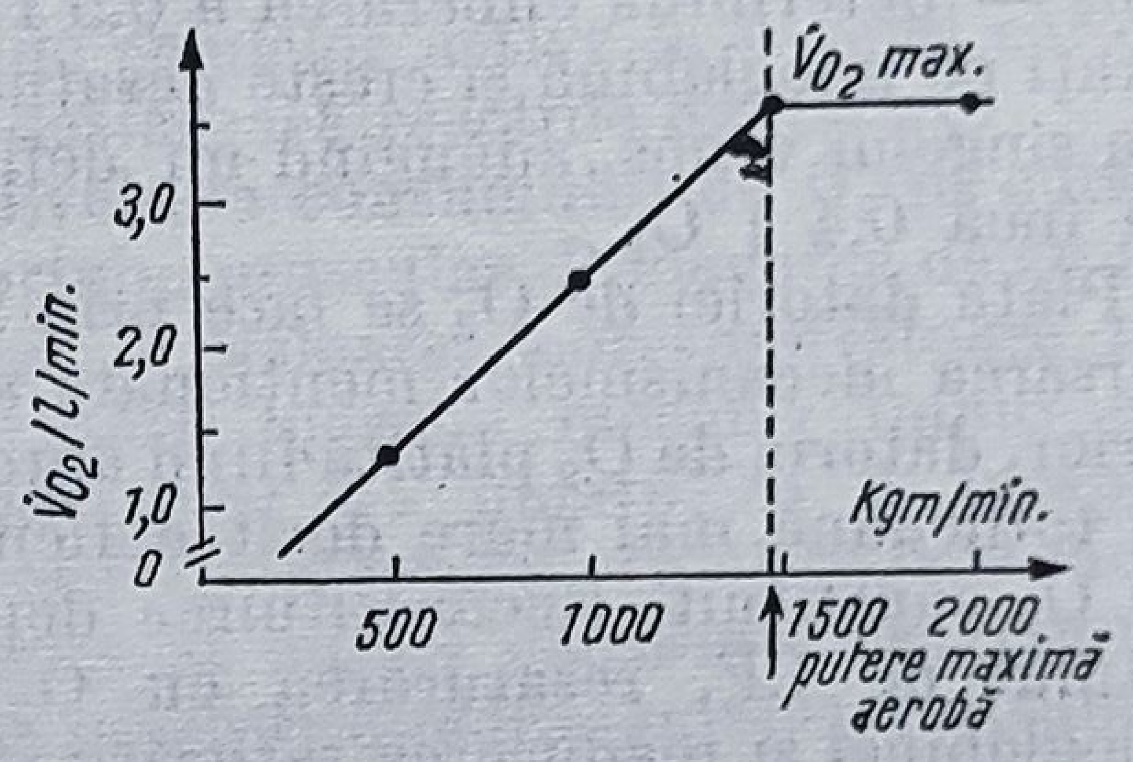


Fig. 77 — Evoluţia consumului de O_2 pe minut în funcţie de puterea efortului. La puterea maximă aerobă, $\dot{V}o_2$ atinge valoarea maximă posibilă la subiectul dat.

La adultul normal, moderat antrenat, $\dot{V}E$ poate creşte în eforturile maximale la 120—150 l. min^{-1}, iar la atleţi poate atinge valori de 170—200 l. min^{-1} — ventilaţia maximă de efort. Comparînd cu valoarea ventilaţiei/minut în repaus (6 l. min^{-1}), creşterea ventilaţiei maxime de efort este de ordinul 20—35. Ventilaţia maximă de efort diminuă cu vîrsta.

În eforturile uşoare, creşterea $\dot{V}E$ se face predominant pe seama amplitudinii mişcărilor ventilatorii, adică a volumului curent, care creşte impietînd în domeniul volumelor inspirator şi expirator de rezervă, la puterea

maximă aerobă VT atingînd 50% din capacitatea vitală. În eforturile intense, $\dot{V}E$ crește predominant prin mărirea frecvenței ventilației, putînd ajunge la adult la 40—50 cicluri/minut.

Eforturile moderate produc o creștere a volumului de aer ventilat corelată liniar cu creșterea consumului de O_2, dar eforturile mai puternice măresc ventilația mai mult decît crește consumul de O_2 din cauza acumulării progresive de acid lactic în circulație. Dovada intervenției acestui stimul asupra ventilației este adusă de studiile care au arătat că respirarea unui amestec gazos îmbogățit în O_2 în timpul unui efort puternic diminuă ventilația, dar este fără efect în timpul unui efort ușor.

Echivalentul ventilator al O_2 ($\dot{V}E/\dot{V}o_2$) este raportul dintre ventilația/minut (ml. min^{-1} BTPS) și consumul de O_2 sau, mai corect, prelevarea de O_2/minut (ml.min^{-1} STPD). În condiții de repaus, echivalentul ventilator al O_2 la un adult normal este de 28 ± 3, ceea ce înseamnă că fiecare ml de O_2 preluat din atmosferă a fost extras din 28 ml de aer ventilat. Echivalentul ventilator al O_2 crește cînd ventilația/minut crește mai mult decît consumul de O_2, în acest caz echivalentul mărit indicînd hiperventilație însoțită de hipocapnie. În eforturile musculare ușoare, $\dot{V}E$ și $\dot{V}o_2$ cresc proporțional și, ca urmare, echivalentul ventilator rămîne constant; dimpotrivă, eforturile intense se caracterizează prin creșterea excesivă a $\dot{V}E$ comparativ cu $\dot{V}o_2$ și, de aceea, echivalentul ventilator al O_2 crește.

În locul acestui parametru este preferat *coeficientul de extracție a O_2 din aer* (Eo_2).

$$Eo_2 = FIo_2 - FEo_2/FIo_2$$

în care FIo_2 și FEo_2 sînt concentrațiile fracționale ale O_2 în aerul inspirat și, respectiv, în aerul expirat, ultima corectată în funcție de coeficientul respirator ($\dot{V}co_2/\dot{V}o_2$). Cînd puterea efortului muscular se apropie de puterea maximă aerobă, Eo_2 diminuă (normal $Eo_2 = 30$, în perioada stabilă a schimburilor gazoase).

Dintre volumele pulmonare statice, *capacitatea pulmonară totală* diminuă puțin în cursul efortului muscular datorită creșterii volumului sanguin pulmonar (supraumplerea capilarelor pulmonare cu sînge micșorează spațiile alveolare).

Odată cu ventilația/minut crește în progresie geometrică și *travaliul ventilator*, astfel că dacă $\dot{V}E$ crește de 10 ori, travaliul ventilator devine de 100 ori mai mare decît valoarea de referință (17). Totuși, energia cheltuită de mușchii ventilatori pentru a determina creșterea $\dot{V}E$ la nivelul corespunzător unui efort muscular submaximal, exprimată în *cost al ventilației* (vezi pag. *90*), este puțin marcată. Aptitudinea de a efectua un efort muscular nu este deci limitată la adultul normal de ventilația pulmonară (11).

Presiunile parțiale ale gazelor alveolare se comportă diferit la efort. P_{ACO_2} rămîne nemodificată dacă efortul muscular este de putere moderată și diminuă, putînd atinge 30 mm Hg, în eforturi musculare intense, ca expresie a hiperventilației; P_{AO_2} crește continuu cu puterea efortului muscular (18).

Distribuția raporturilor ventilație-perfuzie se ameliorează în condiții de hiperpnee. Ventilația alveolară constituie o cotă mai mare (peste 70% la adult) din ventilația globală pe minut.

Presiunile parțiale ale gazelor în sîngele arterial: Pao_2 este aproape constantă la omul normal, chiar în cursul eforturilor musculare intense, iar $Paco_2$ se comportă asemănător cu P_{ACO_2}, scăzînd cînd puterea efortului se apropie de limita superioară (18).

Presiunile parțiale ale gazelor în sîngele venos amestecat sînt influențate de intensitatea efortului muscular.

maximă aerobă VT atingînd 50% din capacitatea vitală. În eforturile intense, $\dot{V}E$ crește predominant prin mărirea frecvenței ventilației, putînd ajunge la adult la 40—50 cicluri/minut.

Eforturile moderate produc o creștere a volumului de aer ventilat corelată liniar cu creșterea consumului de O_2, dar eforturile mai puternice măresc ventilația mai mult decît crește consumul de O_2 din cauza acumulării progresive de acid lactic în circulație. Dovada intervenției acestui stimul asupra ventilației este adusă de studiile care au arătat că respirarea unui amestec gazos îmbogățit în O_2 în timpul unui efort puternic diminuă ventilația, dar este fără efect în timpul unui efort ușor.

Echivalentul ventilator al O_2 ($\dot{V}E/\dot{V}o_2$) este raportul dintre ventilația/minut (ml. min^{-1} BTPS) și consumul de O_2 sau, mai corect, prelevarea de O_2/minut (ml.min^{-1} STPD). În condiții de repaus, echivalentul ventilator al O_2 la un adult normal este de 28 ± 3, ceea ce înseamnă că fiecare ml de O_2 preluat din atmosferă a fost extras din 28 ml de aer ventilat. Echivalentul ventilator al O_2 crește cînd ventilația/minut crește mai mult decît consumul de O_2, în acest caz echivalentul mărit indicînd hiperventilație însoțită de hipocapnie. În eforturile musculare ușoare, $\dot{V}E$ și $\dot{V}o_2$ cresc proporțional și, ca urmare, echivalentul ventilator rămîne constant; dimpotrivă, eforturile intense se caracterizează prin creșterea excesivă a $\dot{V}E$ comparativ cu $\dot{V}o_2$ și, de aceea, echivalentul ventilator al O_2 crește.

În locul acestui parametru este preferat *coeficientul de extracție a O_2 din aer* (Eo_2).

$$Eo_2 = FIo_2 - FEo_2/FIo_2$$

în care FIo_2 și FEo_2 sînt concentrațiile fracționale ale O_2 în aerul inspirat și, respectiv, în aerul expirat, ultima corectată în funcție de coeficientul respirator ($\dot{V}co_2/\dot{V}o_2$). Cînd puterea efortului muscular se apropie de puterea maximă aerobă, Eo_2 diminuă (normal $Eo_2 = 30$, în perioada stabilă a schimburilor gazoase).

Dintre volumele pulmonare statice, *capacitatea pulmonară totală* diminuă puțin în cursul efortului muscular datorită creșterii volumului sanguin pulmonar (supraumplerea capilarelor pulmonare cu sînge micșorează spațiile alveolare).

Odată cu ventilația/minut crește în progresie geometrică și *travaliul ventilator*, astfel că dacă $\dot{V}E$ crește de 10 ori, travaliul ventilator devine de 100 ori mai mare decît valoarea de referință (17). Totuși, energia cheltuită de mușchii ventilatori pentru a determina creșterea $\dot{V}E$ la nivelul corespunzător unui efort muscular submaximal, exprimată în *cost al ventilației* (vezi pag. *90*), este puțin marcată. Aptitudinea de a efectua un efort muscular nu este deci limitată la adultul normal de ventilația pulmonară (11).

Presiunile parțiale ale gazelor alveolare se comportă diferit la efort. P_{ACO_2} rămîne nemodificată dacă efortul muscular este de putere moderată și diminuă, putînd atinge 30 mm Hg, în eforturi musculare intense, ca expresie a hiperventilației; P_{AO_2} crește continuu cu puterea efortului muscular (18).

Distribuția raporturilor ventilație-perfuzie se ameliorează în condiții de hiperpnee. Ventilația alveolară constituie o cotă mai mare (peste 70% la adult) din ventilația globală pe minut.

Presiunile parțiale ale gazelor în sîngele arterial: Pao_2 este aproape constantă la omul normal, chiar în cursul eforturilor musculare intense, iar $Paco_2$ se comportă asemănător cu P_{ACO_2}, scăzînd cînd puterea efortului se apropie de limita superioară (18).

Presiunile parțiale ale gazelor în sîngele venos amestecat sînt influențate de intensitatea efortului muscular.

Sîngele venos care părăseşte muşchii activi într-un efort intens este aproape complet spoliat de O_2 şi mult îmbogăţit în CO_2 şi, ca urmare, presiunea parţială a O_2 în sîngele venos amestecat din artera pulmonară poate coborî pînă la 10 mm Hg, iar $P\bar{v}co_2$ poate să crească pînă la 65 mm Hg.

Concentraţia O_2 în sîngele arterial (Cao_2) creşte uşor ca urmare a hemoconcentaţiei induse de efort (22 vol.%), iar concentraţia O_2 în sîngele venos amestecat ($C\bar{v}o_2$) scade pe măsură ce puterea efortului creşte. Consecinţa acestor variaţii este creşterea diferenţei arterio-venoase de O_2 ($Cao_2—C\bar{v}o_2$) care poate ajunge de la 5 volume % (valoarea normală în repaus), la 18 volume % în cursul unui efort de putere maximă aerobă. Micşorarea concentraţiei O_2 în sîngele care părăseşte muşchii şi mărirea debitului sanguin local fac posibilă creşterea pînă la 100 ori a debitului de O_2 în muşchii activi.

Concentraţia CO_2 creşte în eforturi intense şi apare acidoza, care stimulează hiperventilaţia. Concentraţia CO_2 în sîngele venos care părăseşte muşchii activi creşte în funcţie de puterea efortului, putînd atinge 60 volume % (normal, în repaus, 40 vol. %).

Difuziunea prin membrana alveolo-capilară creşte în cursul efortului muscular prin mărirea gradientului de presiune alveolo-capilar, prin mărirea suprafeţei de schimb gazos (datorită atît recrutării de unităţi alveolare, care în repaus nu sînt în funcţie, cît şi dilatării capilarelor pulmonare) şi printr-o mai bună adaptare a circulaţiei la ventilaţie (9). Capacitatea de difuziune a plămînilor pentru O_2 poate creşte pînă la 75 ml. min^{-1}/mm Hg, deci de 3 ori valoarea din repaus.

Creşterea factorului de transfer şi mărirea ventilaţiei/minut sînt mecanismele prin care funcţia respiratorie a plămînului se adaptează la solicitările suplimentare ale schimburilor gazoase.

Adaptarea circulaţiei la nevoile crescute de O_2 ale muşchilor în activitate — perfect coordonată cu modificările respiratorii menţionate — realizează creşterea atît a aportului cît şi a extracţiei de O_2(3).

La subiectul normal, creşterea cantităţii de O_2 transportat la ţesuturi în timpul efortului muscular este aproape în întregime datorată augmentării debitului cardiac. Prelevarea de O_2 pe minut creşte cu intensitatea efortului pînă se ajunge la un platou — prelevarea maximă de O_2. În efortul puternic, debitul cardiac nu creşte în aceeaşi măsură cu ventilaţia pulmonară şi cu rata metabolismului, o serie de studii dovedind că augmentarea debitului cardiac este doar de aproximativ 1/3, comparativ cu cea a ratei metabolice şi a răspunsului ventilator.

Creşterea debitului cardiac în efort se datoreşte în cea mai mare parte creşterii frecvenţei cardiace, în timp ce modificările debitului sistolic sînt mai reduse. Astfel la un subiect normal, efortul foarte uşor măreşte frecvenţa cardiacă la 100, efortul moderat la 130 şi efortul foarte intens la aproape 200 bătăi/minut. S-a dovedit că la atleţii antrenaţi corect frecvenţa cardiacă, mai redusă în repaus, poate creşte de aproximativ 4 ori în eforturi intense, în timp ce la subiecţii neantrenaţi creşterile frecvenţei sînt doar de 2—3 ori faţă de cele din repaus (2). Deşi frecvenţa cardiacă creşte liniar cu consumul de O_2, mărimea creşterii depinde de volumul sistolic: cu cît acesta este mai mic cu atît va creşte mai mult frecvenţa cardiacă. La rîndul său, debitul sistolic depinde de o serie de factori printre care: starea fizică a subiectului, masa de muşchi care efectuează efortul, distribuţia fluxului sanguin etc., aceşti factori afectînd atît volumul cît şi condiţiile de umplere şi de golire ventriculară; de asemenea s-a dovedit că în clinostatism debitul sistolic este mai mare în repaus şi creşte

mai puţin în timpul efortului, în timp ce în condiţii de ortostatism debitul sistolic poate fi cu 40% mai scăzut decît în clinostatism. Influenţele posturii se datoresc în primul rînd efectelor gravitaţiei asupra întoarcerii venoase, umplerea cordului şi, consecutiv, debitele ambilor ventriculi fiind mai mari în clinostatism decît în ortostatism.

Presiunile sanguine intravasculare cresc progresiv cu intensitatea efortului, în eforturi puternice, mai ales la cei neantrenaţi, fiind obişnuite creşteri ale presiunii sistolice de 180—200 mm Hg. Din cauza diferenţelor de distensibilitate miocardică dintre ventriculul stîng şi drept presiunea la finele diastolei este diminuată în ventriculul drept şi crescută în cel stîng, deşi presiunile sistolice sînt crescute în timpul efortului atît în circulaţia sistemică cît şi în cea pulmonară. Creşterile presiunilor sanguine se datoresc augmentării forţei de contracţie a musculaturii ventriculare şi nu rezistenţei vasculare periferice care este diminuată, ca urmare a lărgirii patului vascular al musculaturii active. Efortul muscular determină şi modificări ale distribuţiei debitului cardiac, musculatura activă, inclusiv cea respiratorie, avînd o irigaţie crescută în detrimentul rinichilor, ficatului şi intestinului, a căror irigaţie diminuă, aceste modificări fiind rezultatul unor corelaţii complexe care se stabilesc între mecanismele vasoconstrictoare şi vasodilatatoare, locale şi sistemice. În timpul eforturilor puternice debitul cardiac crescut se distribuie în proporţie de 80—90% muşchilor activi, concomitent crescînd însă şi irigaţia cutanată, datorită termogenezei şi necesităţilor de intensificare a termolizei. Variaţiile neconcordante ale tonusului vascular din diverse organe au ca rezultat final diminuarea rezistenţei vasculare periferice, deoarece teritoriile în vasodilataţie sînt mai întinse comparativ cu cele în vasoconstricţie.

Concentraţia hemoglobinei sanguine creşte cu 10—20% în timpul efortului, ca urmare a reducerii volumului plasmatic şi a mobilizării sîngelui din organele de depozit. Dar chiar în eforturile submaximale modificările volemiei şi ale concentraţiei Hb nu sînt suficient de ample ca să influenţeze capacitatea sîngelui de a transporta O_2. Debitul de Hb (produsul dintre Hb şi debitul cardiac) creşte de asemenea în cursul efortului, de la 1 $kg.min^{-1}$, valoarea normală în repaus, pînă la 5,5 $kg.min^{-1}$, creştere care, pentru o capacitate de O_2 a Hb de 1,34 $ml.g^{-1}$, corespunde la o capacitate de transport de 7,4 l O_2/minut.

Sîngele eliberează o cantitate mai mare de O_2 la nivelul ţesuturilor active, ceea ce are ca urmare scăderea $C\bar{v}o_2$, cu limita inferioară la aproximativ 5 vol./100 ml sînge în eforturile intense şi creşterea corespunzătoare a diferenţei arterio-venoase a O_2. Raportul $\dot{V}o_2$/puls, care reprezintă O_2 eliberat la ţesuturi de o singură contracţie cardiacă, creşte de asemenea în efort, ca şi coeficientul circulator de utilizare a O_2 (diferenţa a-v de conţinut de O_2/Cao_2), care creşte în eforturi puternice la 60—70% (în repaus valoarea sa este de 25%). Eliberarea crescută de O_2 ţesuturilor active este rezultatul acţiunii mai multor factori printre care: creşterea gradientului capilaro-tisular de O_2, ca urmare a scăderii Po_2 tisular, consecutiv intensificării oxidaţiilor, devierea spre dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei, datorită acumulării tisulare de acid lactic, de CO_2 şi a creşterii temperaturii ţesuturilor active, vasodilataţia şi creşterea numărului capilarelor deschise, astfel mărindu-se suprafaţa de difuziune a O_2 şi diminuînd distanţa necesară difuziunii O_2 la toate celulele active.

Nevoile crescute de O_2 ale ţesuturilor active în timpul efortului muscular

sînt asigurate deci prin intensificarea ventilației, creșterea debitului cardiac și a fluxului sanguin și eliberarea unor cantități mai mari de O_2 din sîngele capilar. Deoarece debitul cardiac nu poate crește corespunzător creșterii ventilației pulmonare și a consumului de O_2, mulți cercetători consideră că hemodinamica este factorul limitant al efortului muscular (2).

În cursul efortului muscular, schimbul gazos parcurge cele 5 etape prezentate în introducere: ventilația pulmonară, difuziunea prin membrana alveolo-capilară, circulația de la plămîni la țesuturi, difuziunea capilaro-tisulară și respirația internă.

Ecuațiile schimbului de O_2 pentru fiecare treaptă sînt următoarele:

ventilația: $\dot{V}o_2 = \dot{V}.K\,(PIo_2 - PAo_2)$

difuziunea alveolo-capilară: $\dot{V}o_2 = DLo_2\,(PAo_2 - Pc\,o_2)$

circulația: $\dot{V}o_2 = \dot{Q}\,(Cao_2 - C\bar{v}o_2)$

difuziunea capilaro-tisulară: $\dot{V}o_2 = Dto_2\,(Ptc\,o_2 - Pto_2)$

respirația internă $\dot{V}o_2 = \dot{U}o_2$

Reglarea ventilației în cursul efortului muscular

Menținerea în limite de variație foarte strînse a Pao_2 și a $Paco_2$ în cursul efortului muscular dovedește existența unui sistem de reglare deosebit de eficient, grație căruia ventilația pulmonară este adaptată permanent la necesitățile de O_2 ale organismului.

Faptul că ventilația/minut nu atinge nivelul necesar imediat după începutul efortului indică însă că sistemul care asigură reglarea prezintă o oarecare inerție, care se reflectă în variațiile tranzitorii ale concentrației gazelor sanguine din primele momente de la începutul efortului.

Creșterea ventilației/minut în efort este determinată de factori cu acțiune rapidă, care provoacă mărirea VT și a frecvenței ventilației încă de la primul ciclu ventilator de după începutul efortului și de factori cu acțiune lentă, cărora li se datorește creșterea progresivă a $\dot{V}E$ pe timp de mai multe minute, pînă cînd este atins nivelul corespunzător solicitărilor metabolice; intervenția factorilor rapizi se traduce la încetarea efortului prin scăderea instantanee a $\dot{V}E$, în timp ce factorii lenți sînt răspunzători de diminuarea treptată a ventilației, care se prelungește mai multe minute (cu atît mai multe cu cît efortul a fost mai puternic), pînă cînd ajunge din nou la nivelul de repaus.

Promptitudinea modificărilor inițiale ale $\dot{V}E$ se explică prin intervenția stimulilor nervoși, în timp ce procesul lent de adaptare ulterioară este atribuit stimulilor hormonali.

Mecanismele neurogene care ar interveni în hiperpneea efortului pot fi declanșate de stimuli periferici și/sau centrali. Astfel mobilizarea pasivă a membrelor la om sau la animal provoacă creșterea $\dot{V}E$ în lipsa modificărilor metabolice. Creșterea ventilației este proporțională cu numărul articulațiilor mobilizate, se instalează aproape instantaneu după începerea mobilizării, nu este afectată de întreruperea irigației membrului respectiv și este absentă după secționarea nervilor periferici sau a rădăcinilor dorsale care deservesc mușchii membrelor, sau după rahianestezie. Declanșarea hiperpneei în aceste experiențe este atribuită stimulării proprioceptorilor musculo-articulari (fusuri neuro-musculare, receptori tendinoși Golgi etc.), deoarece excitarea electrică directă a fibrelor aferente plecate de la fusuri provoacă hiperventilație, iar blocarea farmacologică a receptorilor fusali diminuă răspunsul ventilator. Impulsurile pornite de la nivelul receptorilor musculo-articulari s-ar transmite formațiunii reticulate a trunchiului cerebral, prin intermediul căreia ar activa centrii respiratori.

Rezultatele acestor cercetări au fost mult controversate, mai ales pentru că nu s-a reuşit individualizarea morfologică sau funcţională a receptorilor presupuşi a declanşa modificările ventilatorii, iar fusurile neuro-musculare s-a dovedit că nu deţin rolul care le-a fost atribuit (10). De altfel este greu de admis că modificările ventilatorii, care sînt atît de precis corelate cu metabolismul, ar putea fi datorate exclusiv stimulării receptorilor musculo-articulari, — deoarece aceştia pot semnaliza amplitudinea şi frecvenţa mişcărilor, dar nu şi forţa necesară pentru a le produce şi cantitatea de energie necesară efectuării lor (5).

Cercetări recente (19) au demonstrat că la cîinii neanesteziaţi creşterea debitului cardiac indusă prin izoproterenol provoacă rapid hiperventilaţie, dovedind posibilitatea unor adaptări prompte ale ventilaţiei la modificările debitului cardiac. Aceste adaptări nu sînt mediate de corpusculii carotidieni sau aortici, în schimb, sînt corelate cu presiunea parţială a CO_2 din aerul alveolar şi din sîngele arterial. Pe baza acestor rezultate s-a preconizat existenţa unor receptori sensibili la CO_2, care ar interveni prompt la începutul efortului muscular determinînd hiperpnee, toate celelalte surse de stimulare reflexă avînd doar o importanţă redusă (15).

Cercetări de circulaţie încrucişată între 2 cîini în narcoză, au demonstrat că, stimularea electrică directă a labei anterioare a cîinelui perfuzor (al cărui sînge irigă capul cîinelui perfuzat) pînă ce contracţiile musculare măresc $\dot{V}o_2$ şi $\dot{V}E$ la valori asemănătoare celor produse de un efort actual, provoacă un răspuns ventilator numai la acest cîine, iar producerea aceleiaşi stimulări la o labă a cîinelui perfuzat provoacă hiperventilaţie numai la cîinele respectiv. Aceste cercetări sprijină de asemenea ipoteza unui mecanism nervos periferic al hiperpneei de efort (15).

Alte cercetări atribuie stimularea ventilaţiei din cursul efortului unor influenţe centrale. Astfel este bine cunoscut faptul că la unele animale există corelaţii foarte strînse între ventilaţie şi termoreglare, hipertermia provocînd hiperventilaţie (termoreglatorie). Importanţa acestui mecanism la om nu este încă bine precizată, dar constatarea că hiperpneea produsă de efort este mult mai intensă şi se instalează înainte de creşterea temperaturii rectale, precum şi prezenţa hiperpneei de efort la subiecţi în hipotermie uşoară indusă, aduc dovada că la om corelaţiile ventilaţiei cu termoreglarea sînt mult mai complexe. Ipoteza conform căreia hiperventilaţia de efort ar fi consecinţa creşterii excitabilităţii receptorilor periferici indusă de temperatura crescută a muşchilor activi nu a fost confirmată, perfuzia membrelor cu sînge mai cald sau încălzirea locală a muşchilor nemodificînd ventilaţia. Dacă în eforturile uşoare şi de scurtă durată sistemul respirator nu pare a interveni în termoreglare, în schimb, este posibil ca în timpul eforturilor puternice şi/sau durabile hipertermia să poată provoca şi întreţine hiperpneea prin intensificarea producerii de CO_2 şi mărirea sensibilităţii centrilor respiratori la CO_2. De altfel mulţi autori au arătat că timpul de apnee voluntară este mai scurt în cursul efortului fizic decît în repaus, constatare pe care o atribuie creşterii sensibilităţii centrilor respiratori. Pe baza datelor existente se poate afirma că hiperpneea imediată din efort nu este consecinţa hipertermiei, dar în stadii tardive ventilaţia crescută este, cel puţin parţial, datorată creşterii temperaturii corpului, deoarece hiperpneea atinge nivelul maxim înaintea temperaturii corporale şi sanguine; diminuarea imediată a hiperpneei la sfîrşitul efortului nu este consecinţa scăderii temperaturii corpului, deoarece aceasta rămîne ridicată, dar diminuarea progresivă a ven-

tilației pînă la revenirea la normal are o evoluție similară cu aceea a normalizării temperaturii (5).

O ipoteză mai veche presupune că impulsurile motorii corticale care produc contracțiile musculare ar iradia și asupra centrilor respiratori și vasomotori, stimulîndu-le activitatea în vederea asigurării ventilației și irigației adecvate efectuării efortului. Această interesantă ipoteză nu a putut fi verificată direct și, dacă experiențele de circulație încrucișată menționate anterior subliniază în special importanța mecanismelor nervoase periferice, alte cercetări sugerează participarea sistemului γ în creșterea traficului de impulsuri nervoase. Trebuie subliniat însă că răspunsul ventilator poate fi de natură voluntară și că este învățat prin experiență, dovadă fiind cercetările care au arătat că efectuarea unui efort de către persoane în stare de hipnoză declanșează un răspuns ventilator mai redus decît cel corespunzător creșterii metabolice (2). Ipoteza iradierii impulsurilor corticale, negată de unii autori pentru că stimularea nervilor motori periferici produce hiperpnee chiar dacă nu este stimulat direct cortexul motor, nu poate fi respinsă total, deoarece nu este exclusă existența unor mecanisme alterne.

Constatarea că hiperpneea se instalează încă înainte de începerea efortului muscular a condus la ipoteza intervenției unor mecanisme psihogenice, în special reflex condiționate, care pot influența profund ventilația atît înainte cît și în timpul efortului. Asemenea influențe, bine demonstrate în cercetări experimentale, fără îndoială că acționează și la om, în special în eforturile complexe repetate, modificînd adaptativ ventilația în concordanță cu ritmul efortului. Astfel s-a dovedit că înotătorii și alergătorii, la un efort de intensitate similară, prezintă combinații diferite ale volumului curent și ale frecvenței respirațiilor (15).

Mecanismele umorale, care stau la baza adaptărilor lente ale ventilației în timpul efortului, sînt constituite de modificări cantitative ale unor factori biochimici sanguini, care influențează ventilația fie prin acțiune directă asupra centrilor respiratori, fie indirect prin stimularea chemoreceptorilor periferici. Natura factorilor umorali care participă la producerea hiperpneei nu este încă pe deplin lămurită, fiind incriminați în special unii constituenți biochimici a căror concentrație sanguină se modifică în efort.

Creșterea P_{CO_2} este considerată obișnuit drept cauza hiperpneei de efort, deoarece țesuturile active produc CO_2 în exces și acest gaz este cel mai puternic excitant al centrilor respiratori. Dar cercetările efectuate au demonstrat că eforturile moderate se însoțesc doar de creșteri minime ale Pa_{CO_2}, iar în eforturile puternice există hipocapnie ca rezultat al stimulării ventilației, aceste constatări dovedind că hiperpneea de efort nu este consecința creșterii Pa_{CO_2}; de asemenea perfuzia mușchilor scheletici cu sînge îmbogățit în CO_2 nu a produs hiperpnee, demonstrînd absența de receptori vasculari venoși sensibili la CO_2 a căror stimulare să determine hiperneea. Sensibilitatea centrilor respiratori la CO_2 nu se modifică în timpul efortului muscular, deoarece răspunsul la inhalarea unui aer îmbogățit în CO_2 a fost similar înainte și în timpul efortului. S-a mai discutat și posibilitatea ca receptorii sensibili la variațiile Pa_{CO_2} să fie stimulați, nu de valoarea absolută a Pa_{CO_2}, ci de modificările minime ale acesteia, care nu exercită influențe semnificative asupra Pa_{CO_2} medii, dar nu s-au adus dovezi care să sprijine această ipoteză.

Creșterea lactacidemiei a fost de asemenea bănuită că participă la producerea hiperpneei de efort prin scăderea pH, cunoscut fiind că eforturile musculare se însoțesc de stimularea pro-

ducerii de acid lactic consecutiv intensificării glicolizei. Dar cercetări efectuate la maratoniști au arătat că se poate ajunge la creșteri impresionante ale ventilației cu creșteri mici ale lactacidemiei, iar după terminarea efortului nivelul lactacidemiei crește ușor, în timp ce intensitatea ventilației scade rapid. Injecțiile de mari cantități de acid lactic nu influențează semnificativ ventilația, iar scăderile pH sanguin în timpul efortului sînt prea mici ca să activeze ventilația.

Hipoxemia arterială a fost considerată de unii autori drept cauză a hiperpneei de efort, deoarece consumul crescut de O_2 la nivelul țesuturilor active ar trebui să diminue Pc o_2 și, dacă ventilația pulmonară nu crește corespunzător, să scadă și Pao_2. Dar în eforturile puternice Pao_2 prezintă doar modificări minime, insuficiente pentru a influența chemoreceptorii carotidieni și aortici, singurii sensibili la hipoxemie. S-a mai susținut că irigația chemoreceptorilor ar diminua în mod specific și mai intens în timpul efortului consecutiv unor reflexe vasomotorii, ischemia lor fiind urmată de descărcări de impulsuri care stimulează ventilația. Ca ipoteza să fie justă ar trebui ca vasoconstricția la nivelul chemoreceptorilor să crească progresiv cu efortul, ca să poată modifica permanent ventilația în concordanță cu necesitățile metabolice, fapt ce nu a fost dovedit.

Catecolaminele se descarcă în exces în timpul efortului muscular și ar putea produce hiperventilație prin mecanism reflex.

Imposibilitatea atribuirii hiperpneei de efort variațiilor factorilor biochimici menționați a condus la cercetări ce au încercat să identifice existența unor substanțe încă necunoscute, care, sintetizate în exces în musculatura activă, ar acționa local sau sistemic. Deși existența unor asemenea substanțe X nu a fost dovedită, chiar dacă ele se produc, în nici un caz nu acționează asupra unor receptori situați în vene sau în circulația pulmonară, după cum dovedesc cercetările de circulație încrucișată menționate anterior, precum și constatarea că eliberarea unui garou care comprimă circulația venoasă a coapsei unui membru inferior care efectuează mișcări repetate nu este urmată de modificări ale volumului curent respirator (6).

Din datele menționate rezultă că nici unul din mecanismele presupuse nu poate explica singur producerea hiperpneei de efort. De aceea actualmente este acceptat conceptul plurifactorial, conform căruia răspunsul ventilator la efort ar fi consecința interacțiunii, potențializării sau sumării algebrice a acțiunii unor factori multipli, nervoși și umorali, cunoscuți și necunoscuți, acționînd periferic sau central, unii inițial și rapid, alții lent și durabil. Din analiza și sinteza acțiunilor acestor diverși factori, realizată la nivelul centrilor nervoși superiori și în special în scoarța cerebrală, rezultă răspunsul ventilator adecvat în funcție de tipul, intensitatea și durata efortului (6).

Bibliografie selectivă

1. ASMUSSEN, E. — Muscular Exercise. *In:* „Handbook of Physiology", Sect. 3: „Respiration" (sub red. *Fenn, W. O., Rahn, H.)*, vol. II, cap. 36, American Physiological Society, Washington, 1965.
2. BULLAND, R. W. — Physiology of Exercise in Physiology (sub red. *Selkurt E. E.)* , ed. a 3-a, Little Brown and Comp., New York, 1971, p. 669.
3. CERRETELLI, P., SIKAND, R., FARHI, L. E. — *J. appl. Physiol.*, 1966, *21*, 1 345.
4. CLODE, M. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1966, *184*, 49.
5. COMROE J. H. — Physiologie de la respiration, ed. a II-a, Masson et. Cie., Paris, 1972, p. 200.

6. DEJOURS P. — Control of Respiration in Muscular Exercise. În: „Handbook of Physiology" (sub red. *Fenn, W. O., Rahn, H.)*, Sec. 3: „Respiration", vol. I, American Physiological Society, Washington, 1964, p. 631.
7. DURAND, D., SAUNIER C. — *Poumon*, 1959, *15*, 909.
8. FLANDROIS, R., LACOUR, J. R. — *Bull. Physiopath. resp.*, 1977, *13*, 329.
9. HANSON, J. S., TABAKIN, B. S. — *J. appl. Physiol.*, 1960, *15*, 402.
10. HORBEIN, T. E., SØRENSEN, S. C., PARKS, C. R. — *J. appl. Physiol.*, 1969, *27*, 476.
11. JACOUEMIN, CH., VARÊNE, P. — *Int. Z. angew. Physiol.*, 1967, *24*, 164,
12. JONES, N. L., CAMPBELL, E. J. M., EDWARDS, R. H. T., ROBERTSON. D. G. — Clinical Exercise testing, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1975.
13. KARLSON, J., SALTIN, B. — *J. appl. Physiol.*, 1971, *31*, 203.
14. MARGARIA, R., EDWARDS, H. T., DILL, D. B. — *Amer. J. Physiol.*, 1933, *106*, 689.
15. MURRAY, J. F. — The Normal Lung, W. B. Saunders Comp., Philadelphia Londra-Toronto, 1976, p. 253.
16. SADOUL, P., HERAN, J., AROUETE, A., GRIECO, B. — *Bull. Physiopath. resp.*, 1966, *2*, 209.
17. SHEPHARD, R. J. — *Quart. J. exp. Physiol.*, 1966, *51*, 336.
18. SUSKIND, M., BRUCE, R. A., McDOWELL, M. E., YU, P. N. G., LOVEJOY, P. W. — *J. appl. Physiol.*, 1950, *3*, 282.
19. WASSERMAN K., WHIPP B. J., CASTAGNA J. — *J. appl. Physiol.*, 1974, *36*, 457.

Respirația în condiții de hiper- și hipobarism

Răspunsul aparatului respirator în condiții de hiper- și hipobarism a scos în evidență limitele largi ale toleranței fiziologice a organismului uman și modalitățile de adaptare a funcției respiratorii la condiții de viață astăzi neobișnuite, dar care într-un viitor nu prea îndepărtat ar putea deveni firești. La ora actuală, studiul adaptării respirației la condiții de mediu de tipul celor de mai sus se înscrie în cadrul evaluării rezervelor funcționale ale organismului.

Respirația în adîncul mării — hiperbarismul

Respirația scufundătorilor la adîncimi mari este modificată de creșterea presiunii paralel cu adîncimea (Tabelul XV). La nivelul mării organismul uman este supus unei presiuni a coloanei de aer de 760 mm Hg, la o adîncime de numai 10 m de la suprafața apei presiunea crește la 2 atmosfere, iar la 909 m adîncime atinge 90 atmosfere. Folosind un aparat autonom de respirație subacvatică, omul a putut coborî la 200 m adîncime, iar Walsh și Piccard, cu ajutorul batiscafului, au atins 10 850 m.

TABELUL XV

CREȘTEREA PRESIUNII CU ADÎNCIMEA

Adîncimea (m)	Atmosfere	Presiunea (mm Hg)
nivelul mării	1	760
10	2	1 520
20	3	2 280
30	4	3 040
40	5	3 800
90	10	7 600
190	20	15 200
290	30	22 800
390	40	30 400
909	90	69 098
10 850	1 084	823 726

La mari adîncimi funcția respiratorie a plămînilor poate fi perturbată de creșterea presiunii hidrostatice și de creșterea presiunii parțiale a O_2(6).

În cursul scufundării volumele de gaz din organism sînt comprimate la pre-

siuni mari gazele ocupînd volume mai mici decît la presiuni mici. Potrivit legii Boyle-Mariotte[1], la temperatură constantă, dublarea presiunii înjumătățește volumul. Dacă la suprafața mării capacitatea pulmonară totală a unui scufundător este de 6 l, la 20 m adîncime — la o presiune de 3 atmosfere — CPT nu mai măsoară decît 2 l. Scufundătorii trebuie să efectueze o inspirație maximă înainte de a plonja pentru a evita excavarea toracelui.

La adîncimea de 20 m la care presiunea este de 3 atmosfere, presiunea parțială a O_2 în aerul alveolar al unui scufundător care respiră aer atmosferic cu un conținut normal de 21% O_2 măsoară 480 mm Hg (2 280 × 0,21 = = 480), iar la o adîncime de 900 m, P_{AO_2} atinge 14 500 mm Hg. O valoare atît de ridicată determină modificări patologice în sistemul nervos central, care se exteriorizează la început prin convulsii și apoi prin comă și sfîrșit letal.

Răspunsul respirator la hiperbarism (valori ridicate ale presiunii) se traduce prin diminuarea frecvenței ventilației și creșterea volumului curent, dar din cauză că predomină scăderea frecvenței rezultatul este micșorarea ventilației/minut. Echivalentul ventilator al O_2 la efortul muscular efectuat în condiții de presiune crescută este mai mic decît la presiunea barometrică normală: în regim hiperbaric ventilația/minut crește mai puțin pentru același consum de O_2. Hipoventilația observată în această condiție provoacă mărirea $Paco_2$, iar hipercapnia produce narcoză. Narcoza hipercapnică și toxicitatea oxigenului la presiune parțială crescută au efecte nocive atît asupra sistemului nervos central cît și asupra aparatului respirator. Aceste efecte se instalează cu atît mai curînd cu cît presiunea la care este expus organismul este mai mare și durata de expunere mai lungă; astfel, la o presiune de 3 atmosfere efectele nocive apar după o oră la nivelul sistemului nervos central și după 4 ore la nivelul plămînilor.

„Beția adîncurilor" — stare asemănătoare intoxicației cu alcool observată la scufundătorii la mare adîncime —, este atribuită în general efectelor narcotice pe care le exercită la presiuni mari azotul, care la presiunea parțială obișnuită se comportă ca un gaz inert din punct de vedere chimic și fizic. Dacă se înlocuiește azotul din aerul inspirat cu heliu, narcoza nu se mai produce. Unii fiziologi consideră totuși că simptomele „narcozei cu azot" sînt în realitate expresia narcozei hipercapnice, deoarece creșterea excesivă a densității amestecului gazos inspirat la adîncimi mari mărește travaliul ventilator, iar creșterea lucrului mecanic induce scăderea ventilației/minut (comparativ cu valorile obținute la eforturi fizice asemănătoare, cînd se respiră la suprafața mării), consecința acestor perturbări fiind acumularea CO_2 în sînge, care provoacă narcoză. Prevenirea acestor efecte prin inhalarea unui amestec gazos în care N_2 este înlocuit cu heliu s-ar explica, potrivit acestei teorii, prin faptul că densitatea mai mică a heliului face ca travaliul ventilator să sporească mult mai puțin (rămîne însă de explicat de ce inhalarea de CO_2 nu produce și în laborator același tip de intoxicație cu delir ca la mari adîncimi).

În cursul unei scufundări la mari adîncimi organismul este supus unui proces de comprimare, care face ca N_2 să treacă în cantități mari din aerul alveolar în lichidele și grăsimile tisulare, unde se dizolvă pînă la saturație — dacă starea de comprimare durează un timp suficient. Cînd scufundătorul revine la suprafață, organismul lui este supus procesului invers de decomprimare, azotul — ca de altfel și O_2 și

[1] Legea Boyle-Mariotte: $PV = nRT$, în care P = presiunea, V = volumul, n = numărul de moli de gaz, R = constanta gazului și T = temperatura.

CO_2 — ieşind din soluţie. Dacă revenirea la suprafaţă se face rapid, se formează bule de gaz care pot provoca dureri în încheieturi şi paralizii, sau pot bloca circulaţia pulmonară, dînd naştere la embolii pulmonare şi la edem pulmonar, ori la embolii coronariene sau cerebrale, urmate de exitus (boala chesonierilor). De aceea decomprimarea — ascensiunea la suprafaţă — trebuie să se facă lent. Există tabele care indică rata de ascensiune, în funcţie nu numai de adîncimea atinsă, ci şi de durata expunerii organismului la presiuni crescute, deoarece cu cît timpul petrecut în adîncime a fost mai lung, cu atît este mai probabil ca gazele să se fi dizolvat la saturaţie în lichidele şi grăsimile tisulare şi, deci, formarea de bule să fie mai intensă. Înlocuind azotul din amestecul gazos inspirat cu heliu formarea de bule diminuă, pentru că heliul este de trei ori mai puţin solubil decît N_2 în lichidele tisulare.

Funcţia respiratorie la altitudine — hipobarismul

Presiunea exercitată de coloana de aer diminuă pe măsură ce altitudinea creşte. Cum concentraţia O_2 este constantă în toată grosimea atmosferei, scăderea presiunii barometrice are drept urmare micşorarea presiunii parţiale a O_2 în aerul inspirat (PIo_2), care determină răspunsul ventilator la altitudine.

Tabelul XVI prezintă relaţia dintre altitudine şi presiunea aerului. Relaţia nu este liniară, pentru că densitatea aerului creşte cu scăderea temperaturii la altitudinile mari, astfel că reprezentarea grafică a relaţiei ia forma unei curbe. La nivelul mării, PIo_2 în aerul atmosferic uscat măsoară 160 mm Hg (ceea ce revine la 149 mm Hg în aerul traheal saturat cu vapori de apă), în schimb, la o altitudine de 6 100 m, PIo_2 scade la 75 mm Hg (63 mm Hg în aerul traheal), valoare la care apar semne de hipoxemie. Altitudinea de 6 100 m este „plafonul“ respiraţiei în aer atmosferic, iar dacă se respiră O_2 pur plafonul urcă la 12 200 m.

TABELUL XVI

SCĂDEREA PRESIUNII BAROMETRICE CU ALTITUDINEA

Altitudine	PB (mm Hg)	PIo_2[1] (mm Hg)
0	760	149
610	707	138
1 220	656	127
2 440	564	108
3 660	483	91
4 880	412	76
5 490	379	69
6 100	349	63
9 760	206	33
12 200	141	20
15 250	87	8
19 215	47	0

[1] În aerul traheal, $PIo_2 = 0,2\ 093 \times (760-47)$; în care: 47 mm Hg = P_{H_2O}

Procesul de adaptare a funcţiei respiratorii la altitudine diferă după cum este vorba de o trecere bruscă de la nivelul mării la înălţimi de peste 3 000 m, ori de locuitori care trăiesc de generaţii în astfel de condiţii.

Dacă presiunea parţială a O_2 în aerul inspirat de un subiect normal scade brusc, ventilaţia/minut creşte şi presiunea parţială a CO_2 în aerul alveolar şi în sîngele arterial diminuă. Acest răspuns ventilator la hipoxie este mediat de chemoreceptorii carotidieni şi aortici, revenirea la valoarea obişnuită a PIo_2 fiind urmată de revenirea la valorile iniţiale ale ventilaţiei/minut, $PAco_2$ şi $Paco_2$. Subiectul care este adus repede la o înălţime mare reacţionează din primul moment în acelaşi mod dar, dacă şederea la altitudine se prelungeşte, după 5—10 zile se observă o nouă creştere a ventilaţiei/minut cu scădere consecutivă a $Paco_2$. Administrînd acum aer atmosferic cu aceeaşi PIo_2 ca la nivelul mării, ventila-

ţia/minut şi P_{CO_2} nu mai revin la valorile observate la presiunea barometrică de 760 mm Hg (2).

Răspunsul ventilator al subiecţilor care sînt aduşi rapid de la nivelul mării la mari altitudini poate fi explicat în modul următor: expunerea la hipoxia de altitudine provoacă la început stimularea chemoreceptorilor periferici avînd drept consecinţă creşterea ventilaţiei/minut şi scăderea P_{CO_2} în sîngele arterial şi în lichidul cefalo-rahidian, consecutiv crescînd pH în LCR. Alcaloza respiratorie din vecinătatea chemoreceptorilor centrali inhibă acum hiperventilaţia indusă de periferie dar, în acelaşi timp, creşterea pH în LCR stimulează deplasarea bicarbonaţilor din LCR în sînge, astfel încît, în decurs de 5—10 zile, pH LCR revine la valoarea observată la nivelul mării. Prin aceasta, inhibiţia chemoreceptorilor periferici încetează şi ventilaţia/minut creşte datorită stimulării acestora de către valoarea redusă a PI_{O_2}. Reglarea pH lichidului cefalorahidian se realizează cu preţul spolierii acestuia de bicarbonat, iar diminuarea cantitativă a principalului sistem tampon face ca la orice nouă creştere a P_{CO_2} să se producă o variaţie amplă a pH în LCR şi, ca un corolar, o nouă creştere apreciabilă a ventilaţiei/minut. Dacă după aproximativ 10 zile de şedere la mare altitudine, se administrează subiectului aer cu PI_{O_2} crescută, ventilaţia/minut nu mai scade la valoarea de la nivelul mării, deoarece creşterea P_{CO_2} în sînge şi în LCR, provocată de mărirea PI_{O_2}, survine în condiţiile unei concentraţii diminuate a bicarbonaţilor în LCR şi rezultatul este anularea tendinţei la micşorare a ventilaţiei/minut. Aşa dar, aclimatizarea locuitorilor de la şes la altitudini mari este rezultatul jocului combinat al stimulării chemoreceptorilor centrali şi al celor periferici.

Spre deosebire de indivizii expuşi la scăderi rapide ale PI_{O_2}, locuitorii platourilor înalte din Anzi (4 000 m) şi şerpaşii din Himalaia, adaptaţi de generaţii la PI_{O_2} scăzute, prezintă o ventilaţie/minut mai puţin crescută, o presiune parţială de CO_2 mai mare şi o presiune parţială de O_2 mai mică în sîngele arterial (1,3). Răspunsul ventilator al locuitorilor născuţi la mari altitudini este caracterizat prin sensibilitate foarte diminuată la hipoxie, administrarea de amestecuri gazoase cu PI_{O_2} scăzută determinînd creşteri disproporţionat de mici ale ventilaţiei/minut comparativ cu creşterea observată la locuitorii de la şes (2). Se pare că această „insensibilitate" la hipoxie este permanentă, fiind cîştigată în urma expunerii la PI_{O_2} scăzută în primii 2 ani de viaţă. Locuitorii platourilor înalte rămîn insensibili la hipoxie, chiar dacă trăiesc mai mulţi ani la şes, comportarea lor semănînd din acest punct de vedere, cu aceea a bolnavilor cu tetralogie Fallot, care sînt insensibili la hipoxie şi rămîn astfel ani de zile după cura radicală a defectului cardiac. Sensibilitatea la CO_2 a locuitorilor la mari înălţimi este de asemenea considerabil mai redusă decît a celor care trăiesc la şes.

Mai multe adaptări fiziologice tind să combată scăderea PI_{O_2} şi să acopere nevoia de O_2(4). Locuitorii de la mari altitudini se adaptează la PI_{O_2} redusă din aerul atmosferic prin creşterea numărului de eritrocite din circulaţie. În decurs de cîteva luni, la oamenii stabiliţi la altitudine, se produce o policitemie absolută cu uşoară creştere a hematocritului (volumul eritrocitelor creşte, cel plasmatic diminuă uşor) şi cu mărirea concentraţiei hemoglobinei în sînge. La locuitorii născuţi la înălţimi, la care PI_{O_2} este de 80 mm Hg, concentraţia hemoglobinei atinge 20 g la 100 ml sînge şi, ca urmare, conţinutul în O_2 al sîngelui arterial este egal cu cel al locuitorilor de la nivelul mării.

Altă ajustare fiziologică este deplasarea curbei de disociere a oxigenului

în jos şi către dreapta, rezultînd o mai bună eliberare a O_2 la ţesuturi. Deplasarea la dreapta a curbei reprezintă o scădere a afinităţii hemoglobinei pentru O_2 şi se realizează prin creşterea conţinutului eritrocitar de 2,3-difosfoglicerat. Modificări asemănătoare se produc şi în bolile congenitale cardiace cianotice.

Locuitorii de la şes care trec brusc la altitudini mari prezintă tahicardie şi creşterea debitului cardiac, dar aceste modificări nu durează decît cîteva zile. Totuşi, debitul cardiac la efort muscular este semnificativ mai mic atît la rezidenţii, cît şi la vizitatorii sosiţi de curînd la mari altitudini. Altitudinea limitează capacitatea de adaptare a circulaţiei la efort: debitul cardiac maxim pe care îl pot realiza băştinaşii sau locuitorii de la şes veniţi la mari altitudini nu poate egala valorile obţinute la locuitorii de la şes, la nivelul mării (5).

Presiunea arterială pulmonară medie la locuitorii născuţi la mari altitudini, precum şi la cei care locuiesc temporar la altitudine, pare să crească potrivit unei funcţii parabolice, pe măsură ce presiunea barometrică scade. Presiunea arterială pulmonară tinde să crească suplimentar şi brusc la efort muscular (presiunea sistolică poate creşte de la 25 la 100 mm Hg) şi la accentuarea hipoxiei (4, 6). Cauza hipertensiunii arteriale pulmonare este foarte probabil aceeaşi la mari altitudini, ca şi la şes cînd se inspiră amestecuri gazoase hipoxice şi anume constricţia arterelor şi arteriolelor, cu creşterea consecutivă a rezistenţei vasculare pulmonare. Faptul că la inhalare de O_2 presiunea scade, dar nu atinge valoarea normală la nivelul mării, se datoreşte probabil hipertrofiei musculaturii netede din tunica medie a vaselor, care poate explica componenta fixă a rezistenţei vasculare pulmonare. Hipertensiunea arterială pulmonară, ca de altfel şi hipertrofia tunicii medii a arterelor şi arteriolelor, sînt reversibile: ambele involuează dacă oamenii respectivi se mută la şes.

Capacitatea pulmonară totală este crescută la locuitorii platourilor andine, datorită măririi volumului rezidual, în timp ce capacitatea vitală are valori normale. Componenta capacităţii de difuziune a plămînilor, care depinde de proprietăţile membranei alveolo-capilare (DM), creşte la locuitorii născuţi la mari altitudini. Aceasta este de asemenea o adaptare la condiţiile defavorabile de schimb gazos în plămîni, unde PIo_2 scăzută şi timpul de tranzit al sîngelui prin capilarele pulmonare, mult mai scurt decît se observă în mod normal la efortul muscular, tind să reducă foarte mult capacitatea de adaptare la efort. Capacitatea de lucru a locuitorilor de la mari înălţimi — inferioară celei atinse la nivelul mării — este superpozabilă cu aceea a locuitorilor de la şes adaptaţi la altitudine, fapt surprinzător, pentru că se ştie că băştinaşii platourilor înalte ventilează mai puţin şi au o Pao_2 inferioară locuitorilor de la şes. Ei pot realiza totuşi un consum maxim de O_2 comparabil cu cel al atleţilor bine antrenaţi la şes şi aclimatizaţi complet la altitudine, datorită conţinutului mai mare de hemoglobină al sîngelui circulant (se transportă un volum mai mare de O_2 la ţesuturi), dar probabil şi datorită faptului că în ţesuturile lor capilarele sînt mai numeroase şi deci mai apropiate între ele, ceea ce face ca în spaţiile intercapilare presiunea parţială medie a O_2 să fie mai mare.

Incapacitatea de adaptare rapidă la altitudine poate da naştere bolii acute a înălţimilor (3), generată de o combinaţie a efectelor hipoxiei cu cele ale alcalozei respiratorii, la care se adaugă retenţia de lichid. Simptomele obişnuite ale acestei boli sînt insomnia, cefaleea, greaţa, vărsăturile, dispneea şi stările letargice. O altă manifestare clinică a aceleiaşi incapacităţi de adap-

tare este edemul pulmonar de altitudine, asemănător clinic cu cel din insuficiența ventriculară stîngă și avînd probabil drept cauză creșterea presiunii hidrostatice în vasele mici pulmonare, la rîndul ei, datorată creșterii excesive a presiunii arteriale pulmonare și diferenței mari față de presiunea venoasă pulmonară. Boala cronică a înălțimilor (boala Monge) — spre deosebire de precedentele — afectează pe cei care locuiesc de multă vreme la altitudine și este caracterizată prin diminuare progresivă a capacității de efort fizic și a activității mintale; bolnavul este dispneic, devine cianotic și pletoric. Hipertensiunea arterială pulmonară este totdeauna considerabilă, iar hipoxemia și hipercapnia sînt mult mai accentuate decît la ceilalți locuitori la altitudine. Boala se datorează probabil stimulării insuficiente a centrilor respiratori și hipoventilației consecutive. Tabloul clinic se amendează, dacă bolnavul este mutat la șes.

Studiul mecanismelor aclimatizării și adaptării la altitudine nu urmărește să explice numai comportarea organismului uman în condiții particulare; adaptarea la altitudine constituie un model cu ajutorul căruia pot fi înțelese mijloacele de apărare de care dispune organismul în condiții patologice asociate cu hipoxie prin boli pulmonare ori cardio-vasculare.

Bibliografie selectivă

1. BARCROFT, J., BINGER, C. A., BOCK, A. V., DOGGART, J. H., FORBES, H. S., HARROP, G. A., MEAKINS. J. C., REDFIELD, A. C., *Phil. Trans. B*, 1923, *211*, 351 (citat după 2).

2. CHIODI, H. — Respiratory adaptation to high altitude, in: The Regulation of Human Respiration. Editors: J. C. Cunningham, B. B. Lloyd — Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1963.

3. DOUGLAS, C. G., HALDANE, J. S., HENDERSON, Y., SCHNEIDER, E. C. *Phil. Trans, B.*, 1913, *203*, 185. (cit apud 2).

4. HURTADO, A. — *Ann. Intern. Med.* 1960, *53*, 247 .

5. LAHIRI, S., MILLEDGE, J. S., *Fed. Proc.* 1966, *25*, 1392.

6. LAMBERTSEN, J. C. (editor), Underwater Physiology, Williams and Wilkins, Baltimore, 1967.

7. LENFANT, C., SULLIVAN, K. — *New Engl. J. Med.*, 1971, *284*, 1298.

fiziopatologia respiraţiei

INSUFICIENȚA RESPIRATORIE

Definiție

Respirația a fost definită în prima parte a acestui volum, în sens larg, drept procesul care asigură aportul continuu de O_2 din mediul înconjurător la nivelul mitocondriilor celulare (unde își au sediul enzimele oxidoreductoare care catalizează reacțiile dintre O_2 molecular și produșii finali ai oxidării anaerobe) și eliminarea în mediul ambiant a CO_2, produs în celule de reacțiile O_2 cu metaboliții energetici.

Diferite condiții patologice pot tulbura desfășurarea normală a acestui proces, avînd drept consecință faptul că la nivelul mitocondriilor cantitatea de O_2 care ajunge este insuficientă pentru a acoperi nevoile metabolismului intermediar, iar CO_2 — produs al oxidărilor celulare — nu este eliminat în mod adecvat. Perturbarea procesului continuu de schimb gazos între mediul înconjurător și interiorul celulelor organismului poartă numele de *insuficiență respiratorie* și, teoretic, trebuie să se obiectivizeze prin scăderea Po_2 și creșterea Pco_2 la nivelul mitocondriilor.

Potrivit unor indicii este foarte probabil ca Po_2 intracelulară să fie joasă chiar în condiții normale (probabil de ordinul a 10 mm Hg). Valoarea mică a Po_2 intracelulară nu afectează utilizarea O_2 de către celule, cît timp nu coboară sub o anumită limită denumită Po_2 critică și reprezentînd valoarea Po_2 la care începe să scadă utilizarea celulară a oxigenului. Po_2 critică diferă însă de la un țesut la altul, la subiectul normal — cu Pao_2 menținută în jurul a 100 mm Hg —, mitocondriile anumitor celule fiind încă active la Po_2 mai mică de 1 mm Hg. Cu toate că tehnica determinării Po_2 intracelulare, cu ajutorul microelectrozilor, nu a atins încă gradul de fiabilitate necesar, unele date sugerează că este puțin probabil — de altfel nici nu este necesar — ca toate mitocondriile să fie menținute în orice moment la un nivel metabolic optim. În consecință, chiar dacă am dispune de metode de determinare adecvate, Po_2 și Pco_2 mitocondriale tot nu ar putea fi utilizate drept criterii de definire a insuficienței respiratorii în condițiile clinice, datorită variațiilor mari ale valorilor lor de la un teritoriu la altul.

Aportul insuficient de O_2 intracelular — cunoscut în fiziologia clasică sub denumirea de anoxie, mai corect hipoxie —, poate fi provocat de unul dintre următoarele mecanisme, sau de asocierea mai multora dintre ele:

1) scăderea Po_2 în sîngele arterial sistemic — *hipoxia hipoxică* — ce poate fi generată de:

— diminuarea Po_2 în aerul inspirat datorită scăderii presiunii barometrice (altitudine mare) ori diminuării concentrației fracționate a O_2 în amestecul gazos inspirat (vicierea cu gaze străine a aerului atmosferic);

— perturbarea schimbului gazos dintre mediul ambiant și sîngele din capilarele pulmonare — tulburarea momentului pulmonar al schimbului gazos —, care poate surveni într-o varietate de boli ce alterează funcția aparatului respirator (boli ale căilor aerifere superioare, boli bronho-pulmonare, boli ale musculaturii ventilatorii, deprimarea centrilor nervoşi etc.);

— contaminarea sîngelui arterial trimis să irige țesuturile cu sînge venos, datorită existenței unor comunicări anormale directe între inima dreaptă și cea stîngă (boli congenitale ale inimii cu șunt dreapta-stînga) sau a unor șunturi intrapulmonare (anevrism arterio-venos intrapulmonar), care permit sîngelui venos amestecat, expulzat de ventriculul drept, să ajungă în venele pulmonare, scurtcircuitînd alveolele ventilate;

2) diminuarea concentrației hemoglobinei în sîngele circulant, avînd drept consecință scăderea proporțională a conținutului sîngelui în O_2 — *hipoxia anemică* — (pentru fiecare gram de hemoglobină în minus, conținutul în O_2 diminuă cu 1,33 volume la 100 ml sînge). În anemiile de diverse cauze este vorba de scăderea absolută a concentrației hemoglobinei sanguine, iar alteori este redusă doar cantitatea de hemoglobină disponibilă pentru a fixa O_2, prin faptul că o cantitate mai mult sau mai puțin importantă de pigment a fost făcută inutilizabilă prin combinarea cu CO sau alte substanțe (la marii fumători formarea de carboxihemoglobină reduce cu 10% cantitatea de hemoglobină disponibilă pentru O_2);

3) încetinirea circulației periferice determină *hipoxia de stază*, în care încărcarea cu O_2 a sîngelui este normală, dar o bună parte din oxigenul transportat la țesuturi este eliberat la presiune mică, pentru că sîngele întîrzie mai mult decît normal în capilarele tisulare; hipoxia de stază poate fi globală (scăderea debitului cardiac) sau locală (inflamație);

4) incapacitatea celulelor de a utiliza O_2 determină *hipoxia histotoxică* (intoxicația cu alcool sau cu droguri de tipul LSD), caracterizată prin faptul că sîngele venos revine la plămîni cu un conținut de O_2 ridicat.

Pao_2 și Sao_2 sînt anormale numai în hipoxia hipoxică, în timp ce în toate celelalte forme de hipoxie obiectivizarea anomaliei — insuficiența aportului de O_2 în interiorul celulei cu scăderea Po_2 la nivelul mitocondriilor — nu este posibilă în clinică; de asemenea, obiectivizarea eliminării defectuoase a CO_2, care ar trebui să se reflecte în creșterea Pco_2 intracelular, este posibilă numai în forma pulmonară a hipercapniei.

Spre deosebire de Po_2 și Pco_2 mitocondriale, presiunile parțiale ale O_2 și CO_2 în sîngele arterial sistemic (Pao_2 și, respectiv, $Paco_2$) pot fi determinate cu precizie satisfăcătoare, tehnica de lucru, destul de simplă, permițînd ca aceste măsurători să devină examene de rutină. Valorile Pao_2 și $Paco_2$ reflectă însă doar modul în care se desfășoară schimbul gazos între mediul ambiant și sîngele care perfuzează plămînii, evaluînd, deci, numai procesul respirației pulmonare (convecția aerului atmosferic la și de la spațiile alveolare și difuziunea O_2 și CO_2 prin membrana alveolo-capilară), dar nu informează despre modul în care are loc transportul gazelor între plămîni și țesuturi și difuziunea lor în celule și nu relevă decît probabilitatea unei utilizări insuficiente a O_2 la nivel celular (cînd Pao_2 coboară sub 50 mm Hg sau 6,66 kPa).

Insuficienţa pulmonară

Insuficienţa respiratorie, definită de anomaliile concentraţiei gazelor în sîngele arterial sistemic, semnalează deci numai funcţionarea anormală a unei părţi din lanţul de mecanisme care aduc O_2 în reacţie cu metaboliţii rezultaţi din procesul oxidării anaerobe. S-a convenit să se denumească insuficienţă respiratorie de origine pulmonară, ori — mai simplu — *insuficienţă pulmonară*, scăderea Pa_{O_2}, asociată eventual cu creşterea Pa_{CO_2}, instalată consecutiv alterării schimburilor gazoase intrapulmonare. Se consideră că Pa_{O_2} este scăzută, dacă valoarea măsurată este mai mică cu dublul abaterii standard (aproximativ 10 mm Hg) decît valoarea medie ideală corespunzătoare vîrstei bolnavului; datorită faptului că Pa_{O_2} variază în mod normal cu vîrsta, se vorbeşte de insuficienţă pulmonară cînd Pa_{O_2} coboară sub 90 mm Hg (12 kPa) la subiecţi de 20 ani, dar numai cînd este mai mică de 73 mm Hg (9,7 kPa) la subiecţi de 60 ani.

Scăderea Pa_{O_2} sub limita inferioară a variaţiilor observate la indivizi sănătoşi, respirînd aer atmosferic la presiunea barometrică de la nivelul mării (760 mm Hg), poartă numele de *hipoxie arterială (hipoxemie)*. Variaţiile normale ale Pa_{CO_2}, în aceleaşi condiţii de respiraţie, se înscriu între 35—45 mm Hg (4,7—6,0 kPa). Creşterea Pa_{CO_2} peste limita superioară observată la subiecţi sănătoşi, aflaţi în repaus muscular şi respirînd aer atmosferic la presiunea barometrică de 760 mm Hg, este denumită *hipercapnie*, iar scăderea Pa_{CO_2} sub limita inferioară a variaţiilor normale, observată în aceleaşi condiţii, poartă numele de *hipocapnie*.

Unii autori consideră că insuficienţa pulmonară este prezentă numai cînd Pa_{O_2} coboară sub 60 mm Hg (8 kPa), iar Pa_{CO_2} capătă semnificaţie patologică numai dacă depăşeşte 49 mm Hg (6,6 kPa), la bolnavi care respiră aer atmosferic. Aceste criterii nu sînt însă folosite decît în scop operaţional pentru a detecta bolnavii care necesită tratament prin mijloacele specifice de combatere a insuficienţei respiratorii.

Încercarea de a defini insuficienţa pulmonară luînd drept criteriu prezenţa dispneei expune la erori de diagnostic şi de atitudine terapeutică. Senzaţia de greutate în respiraţie nu reflectă în mod neapărat un schimb gazos perturbat şi nu rareori gazele sanguine sînt în concentraţii normale în cursul crizei de dispnee paroxistică la astmatici tineri; de asemenea, nu poate fi considerat în insuficienţă respiratorie un subiect neantrenat la efort fizic care respiră greu după ce a urcat mai repede 4 etaje. Dispneea traduce în astfel de cazuri creşterea excesivă a lucrului mecanic ventilator, dar în unele ipostaze acesta nu este decît preţul cu care se asigură un schimb gazos eficient. Diagnosticul insuficienţei respiratorii nu se poate dispensa de determinarea gazelor sanguine.

Clasificarea insuficienţei pulmonare

Insuficienţa pulmonară poate îmbrăca două forme, după cum perturbarea schimbului gazos pulmonar determină numai scăderea Pa_{O_2} sau tulbură concomitent atît Pa_{O_2}, cît şi Pa_{CO_2}.

Se descriu aşa dar două tipuri de insuficienţă pulmonară:

1) *insuficienţa pulmonară parţială*, caracterizată prin hipoxie sanguină însoţită de normocapnie (Pa_{CO_2} în limite normale) sau de hipocapnie, şi

2) *insuficienţa pulmonară globală*, în care există atît hipoxie, cît şi hipercapnie.

Potrivit nivelului metabolic general al organismului la care este perturbat schimbul gazos pulmonar se disting:

— *insuficienţa pulmonară manifestă* sau patentă, în care hipoxia, asociată sau nu hipercapniei, este prezentă în condiţii de repaus muscular şi

— *insuficienţa pulmonară latentă*, în care hipoxia arterială apare numai în cursul efortului fizic. În acest caz trebuie menţionată puterea efortului la care Pao_2 coboară sub limita normală.

Insuficienţa manifestă poate fi *compensată*, situaţie în care hipoxemia şi hipercapnia găsite în repaus se menţin aproximativ la acelaşi nivel în cursul eforturilor musculare moderate şi sînt regăsite la determinări repetate în timp, semnalînd că schimburile gazoase şi-au găsit un nou echilibru, dar la valori anormale ale Pao_2 şi $Paco_2$, sau poate fi *decompensată* atunci cînd alterarea Pao_2 şi a $Paco_2$ este progresivă şi rapidă.

Insuficienţa latentă este clasificată în raport cu intensitatea efortului muscular la care apare hipoxemia (însoţită sau nu de hipercapnie) în:

— *discretă*, cînd anomaliile gazanalitice apar la puterea de 100 $w.s.^{-1}$, la care un adult normal, chiar neantrenat la efort fizic, se adaptează fără modificări ale gazelor sanguine;

— *medie*, cînd scăderea Pao_2 şi, eventual, creşterea $Paco_2$ apar la eforturi de putere cuprinsă între 100 şi 50 $w.s^{-1}$;

— *severă*, cînd hipoxemia, deseori asociată cu hipercapnie, apare la eforturi musculare mai slabe de 50 $w.s^{-1}$.

Mecanismele de producere a insuficienţei pulmonare

Hipoxemia arterială sistemică poate fi provocată de scăderea presiunii parţiale a O_2 în aerul inspirat, cum se întîmplă cînd conţinutul de O_2 al acestuia scade sub 20,93%, sau cînd presiunea atmosferică este joasă (altitudine), dar aceste condiţii reprezintă eventualităţi rare. De cele mai multe ori hipoxemia arterială este consecinţa unor variate afecţiuni pulmonare în care sînt alterate schimburile gazoase dintre aerul atmosferic şi sîngele din capilarele pulmonare printr-unul, sau prin asocierea mai multora, din următoarele mecanisme (6):

A. inegalitate a raporturilor ventilaţie-perfuzie ($\dot{V}/\dot{Q}$) în unităţile funcţionale ale plămînilor,

B. hipoventilaţie alveolară,

C. tulburări de difuziune,

D. scurtcircuit (şunt) anatomic dreapta-stînga.

Importanţa acestor patru mecanisme în geneza insuficienţei pulmonare este departe de a fi egală. În marea majoritate a bolilor pulmonare, insuficienţa pulmonară este provocată predominant — uneori chiar exclusiv — de inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$, în timp ce rolul tulburărilor de difuziune în determinarea hipoxiei sanguine este foarte probabil de importanţă secundară, iar pentru unii autori de-a dreptul nul.

Inegalitatea raporturilor ventilaţie-perfuzie în unităţile fucţionale pulmonare

Plămînii sînt alcătuiţi dintr-un mare număr de unităţi, în care se desfăşoară schimbul gazos între aerul alveolar şi sîngele venos amestecat care perfuzează capilarele pulmonare.

În capitolul „Distribuţia ventilaţiei şi a perfuziei" s-a subliniat că menţinerea presiunilor parţiale ale gazelor respiratorii la valori normale şi constante în sîngele arterial sistemic implică nu numai „aprovizionarea" tuturor unităţilor cu un amestec gazos

avînd aceeași compoziție (aer atmosferic inspirat) și cu sînge venos amestecat cu concentrații practic identice de O_2 și CO_2, dar, mai ales, distribuirea celor două fluide într-o proporție optimă și identică tuturor celor aproximativ 300 milioane de alveole.

Într-un plămîn ideal, fiecare alveolă ar trebui să primească aer inspirat în concordanță cu volumul ei, capilarele ei ar trebui să fie perfuzate în aceeași proporție de debitul sanguin, iar raportul dintre ventilația alveolară și perfuzia capilară ar trebui să fie identic în toate unitățile de schimb gazos și, deci, egal cu raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ al întregului organ. Valoarea optimă a raportului ventilație-perfuzie este de 0,8, la această valoare ventilația fiind astfel adaptată perfuziei încît arterializarea sîngelui venos amestecat care irigă patul capilar pulmonar este completă (hemoglobina este saturată cu O_2 și excesul de CO_2 este eliminat), iar transferul gazos este efectuat la modul economic ideal, în sensul că alveolele nu primesc mai mult aer inspirat decît este necesar pentru a arterializa sîngele și capilarele nu sînt perfuzate cu mai mult sînge decît poate fi arterializat de ventilația alveolară.

Dar nici la subiectul normal nu se găsesc raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ optime și egale în toate alveolele, pentru că acțiunea gravitației asupra plămînilor face ca aerul inspirat și, mai ales, sîngele venos să fie repartizate preferențial teritoriilor declive (a se vedea capitolul „Circulația pulmonară"). În consecință, în plămînii subiectului normal raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ prezintă în ortostatism o gamă foarte largă de valori, fiind supraunitar la vîrfuri și sub cifra ideală la baze. Inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ în diferitele unități funcționale ale plămînilor se repercută asupra presiunilor parțiale ale gazelor din sîngele arterial sistemic.

La subiectul normal, deși ventilația și perfuzia sînt distribuite neuniform, efectele asupra Pao_2 sînt minime: diminuarea Pao_2, datorită neuniformității raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$, fiind doar de aproximativ 4 mm Hg. Intervenția mecanismelor de corectare locală a neconcordanțelor dintre ventilație și perfuzie (vasoconstricție în teritoriile hipoventilate și bronhoconstricție în teritoriile hipoperfuzate), explică efectul redus al neuniformității raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ asupra tensiunii O_2 în sîngele care părăsește plămînii (vezi pag. 122).

Instalarea insuficienței pulmonare prin inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ implică perturbări de distribuție a aerului inspirat și a sîngelui în unitățile funcționale pulmonare mult mai marcate decît cele provocate de efectele gravitației și, totodată, stînjenirea, dacă nu chiar abolirea, mecanismelor de corectare locală a valorii raportului $\dot{V}/\dot{Q}$.

Inegalitatea raporturilor ventilație-perfuzie în plămîni ia naștere prin distribuția neuniformă a ventilației, a perfuziei sau, de cele mai multe ori, a ambelor.

Distribuția neuniformă a aerului inspirat

Distribuția neuniformă a aerului inspirat joacă rolul predominant în bolile pulmonare, fiind consecința expansiunii neuniforme a numărului mare de unități de schimb gazos din care este constituit plămînul.

La subiectul normal, principala cauză de neuniformitate a ventilației este gradientul vertical de presiune pleurală: datorită gravitației, în poziția ortostatică, depresiunea pleurală este mai mare la apex decît la baza plămînilor. Consecința acestui fapt este că pentru o aceeași variație de presiune pleurală expansiunea unităților morfofuncționale pulmonare diferă în funcție de nivelul la care sînt situate: mai

redusă în regiunile superioare ale plămînului, mai amplă în cele inferioare. Ca urmare, aerul inspirat este distribuit, în raport cu volumul unităţilor, în proporţie mai mare la baze decît la vîrfuri.

În condiţii patologice, în primul rînd în bronhopneumopatiile cronice difuze, distribuţia aerului inspirat prezintă perturbări severe, datorate nu simplei amplificări a procesului care provoacă neuniformitatea fiziologică a ventilaţiei, ci unui proces profund diferit atît prin mecanismul de producere, cît şi prin topografia sa anarhică. La aceşti bolnavi structura plămînului poate fi modificată prin leziuni situate în parenchim, în căile aerifere sau în ambele. Leziunile sînt în general multiple şi, fapt deosebit de important pentru instalarea unei ventilaţii neuniforme, ele nu afectează în mod egal toate teritoriile pulmonare şi chiar în acelaşi teritoriu unităţile morfo-funcţionale normale se învecinează cu unităţi mai mult ori mai puţin remaniate, de regulă fără vreo sistematizare. Rezultă că plămînii apar alcătuiţi dintr-o populaţie de unităţi morfo-funcţionale ale căror proprietăţi structurale nu sînt identice şi care — în consecinţă — nu se comportă în acelaşi mod din punctul de vedere al mecanicii pulmonare. Conceptul elaborat şi experimentat pe modele de Otis şi colab. (5) explică în mod satisfăcător — cel puţin, pentru stadiul actual al cunoştinţelor — comportarea plămînului cu astfel de remanieri structurale şi relaţia dintre alterarea proprietăţilor mecanice şi distribuţia ventilaţiei. Autorii citaţi consideră plămînii drept un sistem alcătuit dintr-o populaţie de unităţi dispuse în paralel (adică toate comunicînd cu o cale comună), fiecare unitate fiind constituită dintr-un tub care se deschide într-un conţinător, întregul sistem fiind ventilat cu ajutorul unei pompe. Folosind metodele de studiu ce se aplică la circuitele electrice, Otis şi colab. au arătat că debitul de aer furnizat de pompă se distribuie uniform tuturor unităţilor numai dacă produsul dintre R (rezistenţa pe care o opune tubul la trecerea unui flux de aer) şi C (complianţa conţinătorului) are aceeaşi valoare în fiecare dintre ele. Ei numesc acest produs *constantă mecanică de timp a plămînilor*, prin analogie cu constanta electrică de timp a circuitului electric constituit dintr-un rezistor şi un condensator, dispuse în serie.

Constanta mecanică de timp se măreşte prin creşterea rezistenţei opusă fluxului de aer de calea aeriferă a unităţii (R) sau prin creşterea complianţei pereţilor alveolari (C) şi diminuă prin scăderea C sau R.

Creşterea R se datoreşte îngustării conductelor aerifere şi este cauza principală a tulburărilor funcţionale pulmonare prezente în bronşita cronică obstructivă şi în astmul bronşic, iar creşterea C se întîlneşte în emfizemul pulmonar. Ambele modificări determină prelungirea timpului necesar ca unitatea afectată să se umple în inspiraţie şi să se golească în expiraţie şi, de aceea, unităţile cu constantă de timp crescută se expansionează mai puţin (din lipsa de timp) decît cele cu un produs $C \times R$ normal.

Diminuarea R nu joacă vreun rol în practică şi nu prezintă decît un interes teoretic, iar diminuarea C se întîlneşte în îngroşări pleurale şi în procese fibroase parenchimatoare, ca de exemplu în fibroza interstiţială. Unităţile pulmonare cu complianţă diminuată, deci cu constantă mecanică de timp micşorată, se expansionează mai puţin decît normal, dar se umplu şi se golesc rapid în cursul ciclului ventilator. De aceea, cînd numărul acestor unităţi creşte, capacitatea vitală diminuă, dar se măreşte fracţiunea din CV care poate fi expirată în prima secundă (creşte raportul VEMS $\times$ 100/CV). Unităţile cu constantă mecanică de timp micşorată nu modifică

semnificativ testele cu ajutorul cărora se evaluează uniformitatea distribuţiei ventilaţiei şi, de aceea, rolul lor în geneza tulburărilor de distribuţie este trecut cu vederea.

Variaţiile constantei mecanice de timp în plămînii patologici reprezintă principala cauză a inegalităţii raporturilor de expansiune a unităţilor funcţionale. Gradientul vertical de presiune pleurală — factorul principal al neuniformităţii observate la normali — nu mai pare să joace vreun rol important în condiţii patologice, deoarece studiul distribuţiei intrapulmonare a unui gaz radioactiv la bolnavii cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) a relevat o repartiţie anarhică, fără posibilitatea de a mai recunoaşte variaţii de distribuţie pe verticală.

Consecinţele inegalităţii constantelor mecanice de timp ale unităţilor funcţionale din plămînii patologici sînt, pe de o parte, expansiunea neuniformă a spaţiilor alveolare în inspiraţie (raporturi de expansiune inegale) şi, pe de alta, apariţia „aerului pendulant". Ambele mecanisme dau naştere distribuţiei neuniforme a ventilaţiei în plămîni.

„Aerul pendulant" se produce pentru că unităţile cu R crescută se golesc mai lent decît cele cu R normală, astfel că aerul continuă să fie expulzat din primele şi după ce unităţile cu R normală au început să inspire. Ca urmare, o parte din aerul expirat din unităţile cu R ridicată este inspirat de cele cu rezistenţă joasă, această „pendulare" a aerului fiind în detrimentul reîmprospătării amestecului gazos alveolar al unităţilor cu R normală, care la începutul inspiraţiei primesc aer sărăcit în O_2 şi îmbogăţit în CO_2. Rezultatul va fi diminuarea P_{AO_2} şi creşterea P_{ACO_2} în aceste teritorii şi, în ultimă instanţă, diminuarea transferului gazos la nivelul lor.

Inegalitatea constantelor mecanice de timp în plămînii patologici are drept efect scăderea complianţei pulmonare măsurată în cursul unui ciclu ventilator (complianţa dinamică), comparativ cu valoarea obţinută în condiţii de flux nul sau aproape nul (complianţa statică), precum şi scăderea complianţei dinamice pe măsură ce creşte frecvenţa ventilaţiei. Fenomenul, cunoscut ca variaţia complianţei pulmonare în funcţie de frecvenţa ventilaţiei sau, mai simplu, „dependenţa complianţei de frecvenţă", este interpretat ca reducerea progresivă a numărului unităţilor funcţionale ventilate pe măsură ce creşte frecvenţa respiraţiilor, datorită distribuţiei preferenţiale a aerului în unităţile cu constante de timp normale şi suprimării sau diminuării ventilaţiei în unităţile cu constantă de timp crescută.

Plămînii cu constante mecanice de timp inegale prezintă valori ale complianţei dinamice inferioare celor statice, pentru că în cursul ventilaţiei spontane aerul nu pătrunde sau pătrunde doar în cantitate mică în unităţile cu constante de timp crescute; dimpotrivă, cînd variaţia volumului pulmonar decurge lent, aerul pătrunde şi în aceste teritorii. În condiţia dinamică, un volum dat de aer este distribuit aşa dar unui număr mai mic de unităţi funcţionale şi, ca urmare, acestea se expansionează mai mult, ceea ce determină variaţii mai ample ale presiunii pleurale decît în condiţia statică. Raportul $\Delta V/\Delta P$ (complianţa) diminuă prin creşterea numitorului.

Dependenţa complianţei de frecvenţă semnalează existenţa în plămîni a unor unităţi cu constante mecanice de timp crescute, indiferent dacă anomalia se datoreşte creşterii rezistenţei la flux sau măririi complianţei (diminuarea reculului elastic pulmonar). Aşa dar, perturbarea nu este specifică — cum s-a crezut — sindromului obstructiv prin modificări intrinseci ale căilor aerifere, ci survine şi în emfizemul pulmonar, în care este datorată pierderii elasticităţii pulmonare. Pe de altă

parte, ar fi posibil ca în unele procese obstructive difuze ale conductelor cu diametru mic, complianţa să nu varieze în funcţie de frecvenţa ventilaţiei şi, deci, comportamentul mecanic al plămînilor să apară asemănător cu cel întîlnit la normali. În astfel de cazuri, spaţiile alveolare tributare bronhiolelor obstruate ar avea un raport de expansiune egal cu cel al teritoriilor indemne, datorită unei ventilaţii colaterale rapide. Este posibil ca, în prezenţa de leziuni emfizematoase, obstrucţia difuză a căilor aerifere periferice să nu se traducă prin dependenţa complianţei de frecvenţă, dehiscenţa porilor interalveolari şi comunicările largi între spaţiile alveolare datorate rupturilor septale putînd facilita o ventilaţie colaterală rapidă, care să asigure expansiunea normală (sau aproape normală) a teritoriilor tributare căilor aerifere obstruate. Ventilaţia colaterală are însă dezavantajul că aduce în spaţiile alveolare un amestec gazos care a participat la schimburi şi care, în consecinţă, este sărăcit în O_2 şi îmbogăţit în CO_2 şi, de aceea, schimburile gazoase în aceste teritorii vor fi diminuate.

Variaţiile mari ale proprietăţilor mecanice pulmonare ale unităţilor funcţionale în plămînul patologic fac ca distribuţia ventilaţiei să varieze foarte mult de la o unitate la alta. Pentru a uşura înţelegerea proceselor de schimb gazos în aceste condiţii, a fost elaborat conceptul de compartimente pulmonare dispuse în paralel. Compartimentul grupează unităţile cu proprietăţi funcţionale apropiate, care în spaţiu pot fi situate la distanţă una de cealaltă, noţiunea avînd deci nu un sens anatomic, ci unul funcţional. Pentru simplificare, conceptul operează cu două compartimente: unul rapid, bine ventilat, care grupează unităţile normale sau puţin alterate şi celălalt, lent, voluminos şi rău ventilat, care grupează unităţile cu perturbări ventilatorii importante. Conceptul de compartiment s-a dovedit util în explicarea inegalităţii raporturilor ventilaţie-perfuzie în BPOC.

Rolul pe care l-ar putea juca stratificarea gazoasă şi mixica pulmonară cardiogenă în geneza distribuţiei neuniforme a ventilaţiei nu este încă bine precizat. În emfizemul avansat ar interveni stratificarea gazoasă, dar şi mixica pulmonară cardiogenă pare modificată, pe baza observaţiei la unii bolnavi a reducerii amplitudinii oscilaţiilor cardiogene ale platourilor alveolare pe capnogramă.

Distribuţia neuniformă a perfuziei capilare pulmonare

Distribuţia neuniformă a perfuziei capilare pulmonare la normali se datoreşte variaţiilor regionale ale presiunii sanguine eficiente şi ale rezistenţelor vasculare determinate de gravitaţie, care fac ca presiunea sanguină să fie mai ridicată şi debitul sanguin capilar mai mare în teritoriile declive. În condiţii patologice, la această cauză de neuniformitate a debitului sanguin capilar pulmonar, se pot adăuga:

— embolia sau tromboza unor vase (cheaguri sanguine, grăsimi, gaze, paraziţi, celule tumorale), tromboembolismul pulmonar fiind probabil foarte frecvent în BPOC;

— ocluzia parţială sau completă a unei artere sau a unor arteriole pulmonare (endarterită, leziuni ateromatoase, boli de colagen sau anomalii congenitale);

— distorsiunea unor vase pulmonare provocată de leziuni pulmonare sau comprimarea lor prin prezenţa de lichid în cavitatea pleurală;

— distrugerea capilarelor pulmonare odată cu ruptura pereţilor alveolari (emfizemul pulmonar);

— suprimarea unei părţi din patul capilar pulmonar prin obliterarea fibroasă a vaselor (unele fibroze interstiţiale difuze ale plămînilor, tuberculoză);

— congestia regională a vaselor pulmonare (decompensare cardiacă);

— închiderea unor vase pulmonare (arteriole) datorită diminuării volumului sanguin care circulă la presiuni foarte joase (hipotensiunea arterială sistemică gravă, șocul hipovolemic);

— colabarea parțială sau totală a capilarelor pulmonare din pereții alveolelor în care presiunea aerului este foarte ridicată, pentru că bronhiolele care le deservesc sînt obstruate.

Din cele menționate anterior rezultă că diferiți factori pot perturba distribuția uniformă atît a ventilației, cît și a perfuziei sanguine în unitățile pulmonare de schimb gazos. În multe unități cele două procese nu sînt modificate în aceeași proporție și deseori nici în același sens. În condiții patologice, variațiile regionale ale ventilației și perfuziei sînt mult mai ample decît la normali, disproporția dintre cele două procese se întîlnește în mai multe unități și este mai importantă, iar mecanismele de reglare, care în mod normal corectează la nivel local nepotrivirile dintre ventilație și perfuzie, au un efect mult diminuat sau sînt abolite. Consecința tuturor acestor anomalii este inegalitatea raporturilor ventilație-perfuzie la nivelul unităților pulmonare de schimb gazos. Raporturile $\dot{V}/\dot{Q}$ pot varia de la zero la infinit (fig. 78), altfel spus de la condiția denumită amestec venos (contaminare venoasă sau efect șunt), caracterizată prin alveole neventilate dar cu capilare perfuzate, la aceea etichetată drept spațiu mort alveolar, care cuprinde alveolele ventilate dar neperfuzate (vezi pag. 137). Între aceste două situații extreme se întîlnește un spectru larg de valori ale raportului $\dot{V}/\dot{Q}$, dintre care valoarea 0,8 reprezintă condiția normală, ideală. În plămînul anormal există mai multe alveole cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ egal cu zero ori cu infinit și mult mai multe alveole al căror raport este net diferit de 0,8, decît în plămînul normal. În limbajul curent se spune că raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ este mare, dacă este cuprins între 0,8 și infinit, sau mic, atunci cînd valorile se înscriu între zero și 0,8.

Efectele inegalității raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ asupra schimbului gazos la nivelul plămînilor

Efectele inegalității raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ asupra schimbului gazos la nivelul plămînilor sînt înțelese mai bine, dacă se consideră separat unitățile cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mare și cele cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mic. Unitățile cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mare sînt ventilate în exces față de perfuzia capilarelor lor și, ca urmare, compoziția aerului alveolar va fi mai apropiată de aceea a aerului inspirat (Po_2 = 150 mm Hg, Pco_2 = 0), decît de aceea a sîngelui venos amestecat (Po_2 = 40 mm Hg, Pco_2 = 47 mm Hg). Cum presiunile parțiale ale gazelor din sîngele care părăsește capilarul pulmonar sînt egale cu cele din aerul alveolar, rezultă că sîngele care părăsește unitățile cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mare prezintă valori ridicate ale Po_2 și valori mici ale Pco_2. În unitățile cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mic, perfuzia capilară este în exces față de ventilația alveolară și, ca urmare, compoziția aerului alveolar se apropie de aceea a sîngelui venos amestecat și, de aceea, sîngele care provine din unitățile cu $\dot{V}/\dot{Q}$ mic prezintă valori relativ scăzute ale Po_2 și valori mari ale Pco_2 (de exemplu, unui raport $\dot{V}/\dot{Q}$ de 3,3 îi corespund Po_2 = 132 mm Hg și Pco_2 = 28 mm Hg, iar unui raport $\dot{V}/\dot{Q}$ de numai 0,63 îi corespund Po_2 = 89 mm Hg și Pco_2 = 42 mm Hg). Toate combinațiile posibile de valori ale Po_2 și Pco_2 care pot fi întîlnite — teoretic — în alveole și în sîngele capilar pulmonar (cînd subiectul inspiră aer atmosferic cu Po_2 = 150 mm Hg și Pco_2 = 0, iar capilarele lui pulmonare sînt per-

fuzate cu sînge venos amestecat cu $Po_2 = 40$ mm Hg şi $Pco_2 = 47$ mm Hg) sînt reprezentate în diagrama $O_2 - CO_2$ din fig. 40, în care fiecare punct de pe linia ventilaţie-perfuzie corespunde unui anumit raport $\dot{V}/\dot{Q}$.

Sîngele arterial este un amestec de volume sanguine care provin din toate unităţile pulmonare perfuzate, volume care — datorită inegalităţii raportului $\dot{V}/\dot{Q}$ — au valori diferite ale Po_2 şi ale Pco_2. Valorile rezultante ale Po_2 şi Pco_2 în sîngele arterial sistemic depind de mărimea fracţiunilor de volum sanguin capilar care provin din unităţile cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ mari şi mici. Valoarea Pao_2 rezultată depinde în mai mare măsură de fracţiunea relativă a sîngelui care a perfuzat unităţile cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ mici. Presiunile parţiale de

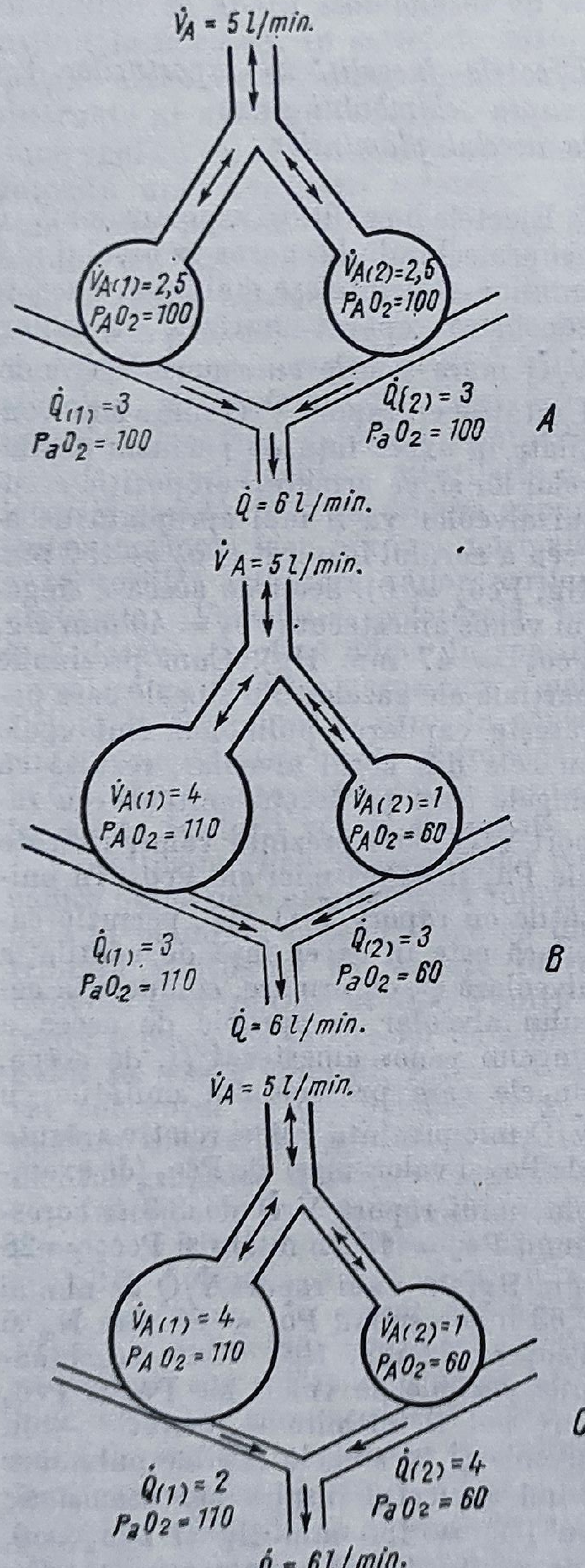


Fig. 78 — Raporturi ventilaţie-perfuzie (după Kao, F.: Respiratory Physiology, Ed. Excerpta Medica, Amsterdam, 1972).

A. Distribuţie ideală a raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$

$\dot{V}/\dot{Q}$ global = 0.83 $P_{\bar{A}O_2} = 100$ mm Hg

$\dot{V}/\dot{Q}$ (1) = 0.83 $Pao_2 = 100$ mm Hg

$\dot{V}/\dot{Q}$ (2) = 0.83 $P(A-a)o_2 = O$

B. Ventilaţie neuniformă, perfuzie uniformă.

$\dot{V}/\dot{Q}$ global = 0,83

$\dot{V}/\dot{Q}$ (1) = 1.33

$\dot{V}/\dot{Q}$ (2) = 0.33

$$P_{\bar{A}O_2} = \frac{(110 \times 4) + (60 \times 1)}{5} = 100 \text{ mm Hg}$$

$Sao_2 = 100\%$ la $PAo_2 = 110$ mm Hg

90% la $PAo_2 = 60$ mmHg

$S\bar{a}o_2$ (sînge arterial amestecat) =

$$= \frac{(100 \times 3) + (90 \times 3)}{6} = 95\%$$

$Pao_2 = 80$ mm Hg pt. $Sao_2 = 95\%$

$P(A-a)o_2 = 20$ mm Hg

C. Ventilaţie neuniformă, perfuzie neuniformă.

$\dot{V}/\dot{Q}$ global = 0.83

$\dot{V}/\dot{Q}$ (1) = 2.00

$\dot{V}/\dot{Q}$ (2) = 0.25

$$P\bar{A}o_2 = \frac{(110 \times 4) + (60 \times 1)}{6} = 100 \text{ mm Hg}$$

$$S\bar{a}o_2 = \frac{(100 \times 2) + (90 \times 4)}{5} = 93\%$$

$Pao_2 = 68$ mm Hg

$P(A-a)o_2 = 32$ mm Hg

O_2 mici din volumele sanguine care părăsesc aceste unităţi determină scăderea Pao_2 globale, după cum reiese din exemplul următor. Să presupunem că jumătate din sîngele capilar pulmonar provine din unităţi cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mic şi că Po_2 a acestui volum sanguin este de 50 mm Hg; curba de disociere

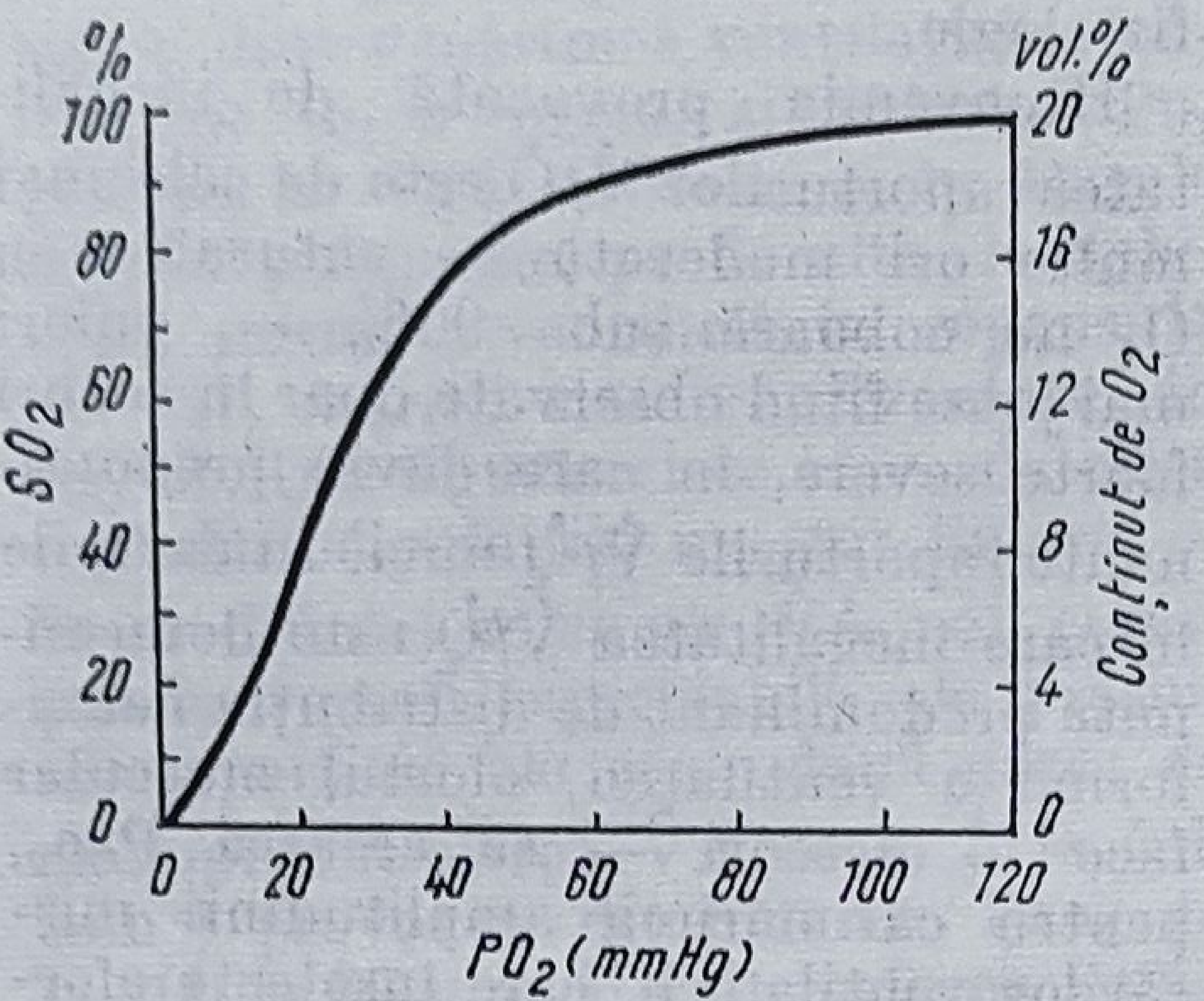


Fig. 79 — Curba de disociere a oxihemoglobinei.

a oxihemoglobinei arată că acestei presiuni parţiale îi corespunde o saturaţie cu O_2 de 83% (fig. 79). Cealaltă jumătate din sîngele capilar pulmonar provine din unităţi cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ mari, avînd valori ale Po_2 de 110 mm Hg şi saturaţia cu O_2 de 100%. Saturaţia cu O_2 a amestecului acestor două volume este de 91,5% (83 + 100/2), la care corespunde o Pao_2 de 63 mm Hg. Pao_2 finală este deci mai apropiată de Po_2 a sîngelui provenit din teritoriile cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ mici, decît de Pao_2 din unităţile cu $\dot{V}/\dot{Q}$ mare. Datorită formei în S a curbei de disociere a oxihemoglobinei, Po_2 din teritoriile cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ mici cade în porţiunea abruptă a curbei, unde o mică diminuare a presiunii parţiale determină o scădere considerabilă a saturaţiei cu O_2. Ca urmare, Po_2 mică va avea o influenţă mai mare asupra Pao_2 finală decît Pao_2 mare din unităţile cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ mari, care cade în porţiunea aplatizată a curbei, unde o creştere apreciabilă a presiunii parţiale nu măreşte decît foarte puţin saturaţia cu O_2 a oxihemoglobinei.

Inegalitatea raportului $\dot{V}/\dot{Q}$ nu modifică $Paco_2$ rezultantă, atît timp cît anomalia nu este foarte marcată, deoarece hiperventilarea sîngelui capilar pulmonar în unităţile cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mare diminuă Pco_2 în acest volum sanguin suficient pentru a compensa creşterea Pco_2 în sîngele care a perfuzat unităţile cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mic. Forma uşor concavă în jos a curbei de disociere a CO_2 explică cum este posibil să se compenseze creşterea Pco_2 în teritoriile hipoventilate fără ca ventilaţia/minut să se mărească (fig. 80). Ventilaţia/minut este însă de multe

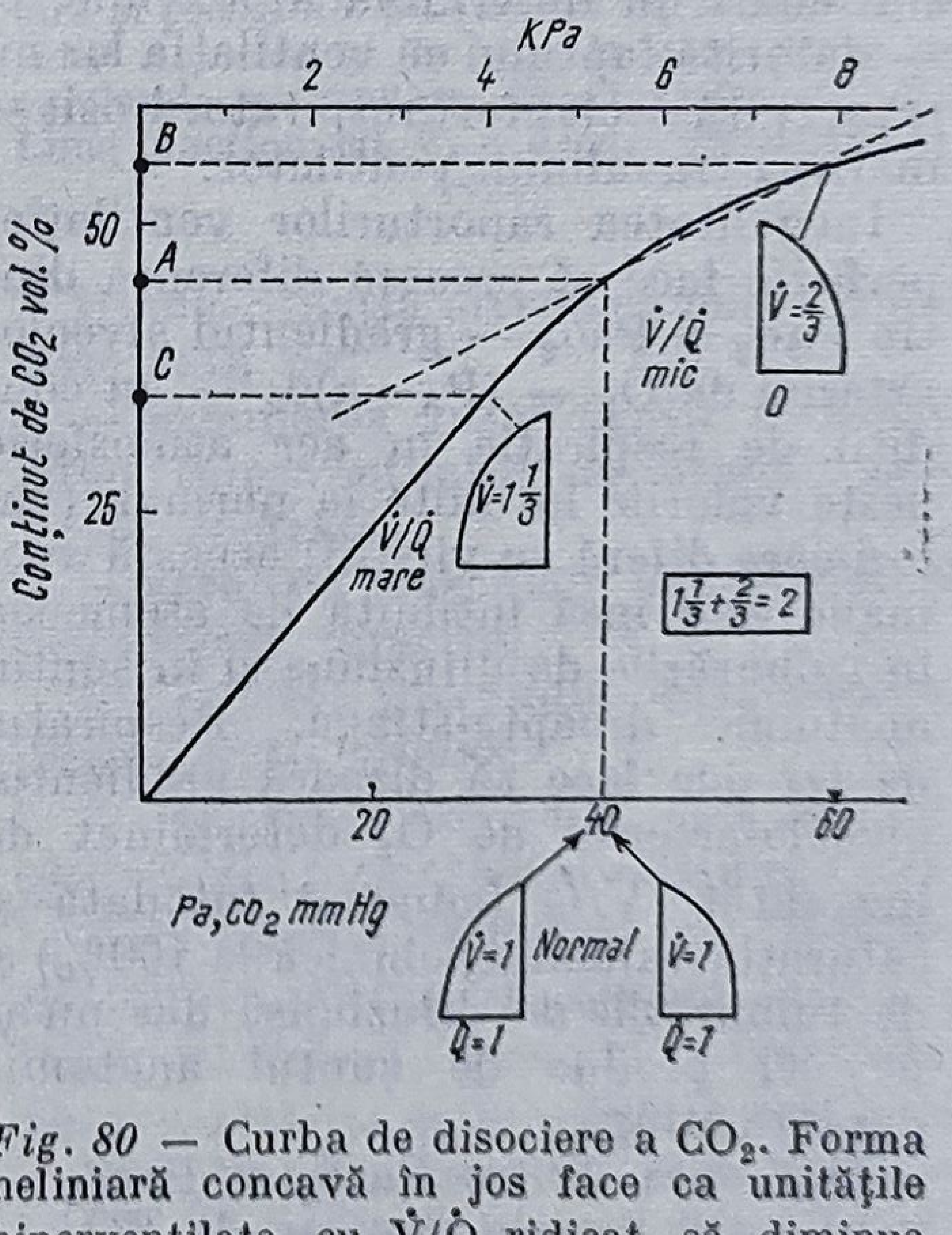


Fig. 80 — Curba de disociere a CO_2. Forma neliniară concavă în jos face ca unităţile hiperventilate, cu $\dot{V}/\dot{Q}$ ridicat, să diminue mai mult conţinutul de CO_2 al sîngelui pentru o diminuare a Pco_2 de o unitate decît unităţile cu $\dot{V}/\dot{Q}$ mic (după Saunders, K. B.: Clinical Physiology of the Lung. Ed Blackwell Scientific Publ, Londra, 1977).

ori crescută, astfel că Pa_{CO_2} este frecvent scăzută. Insuficiența pulmonară provocată de inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ se prezintă ca hipoxemie arterială asociată cu normo- sau cu hipocapnie, fiind așa dar o insuficiență parțială.

Cînd inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ este foarte marcată și unitățile cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ mici devin predominante, se produce retenție de CO_2 în sînge și Pa_{CO_2} crește (insuficiență globală). Cauza hipercapniei observată în această condiție este incapacitatea de a crește ventilația la un nivel potrivit pentru a compensa creșterea Pa_{CO_2}, cu alte cuvinte, hipercapnia asociată inegalității raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ se datorește incapacității aparatului respirator de a asigura o ventilație alveolară adecvată, deci, este consecința hipoventilației alveolare.

Unitățile în care raporturile $\dot{V}/\dot{Q}$ sînt mari nu determină hipoxemie, ci — datorită faptului că ventilația lor nu reprezintă decît efort respirator irosit — mărirea travaliului ventilator.

Inegalitatea raporturilor ventilație-perfuzie face să crească diferența dintre P_{AO_2} și Pa_{O_2} — gradientul alveolo-arterial de O_2 — $(P_A-a)_{O_2}$ —, în condiții de respirație în aer atmosferic peste valorile întîlnite la normali (valori care diferă cu vîrsta); această anomalie este însă întîlnită de asemenea în tulburările de difuziune și în șuntul anatomic dreapta-stînga. Respirația de O_2 pur face să dispară gradientul alveolo-arterial de O_2 determinat de inegalități $\dot{V}/\dot{Q}$ (aducînd totodată și saturația oxihemoglobinică la 100%) și de tulburările de difuziune, dar nu și pe cel produs de șuntul anatomic dreapta-stînga.

Diferența dintre Pa_{CO_2} și P_{ACO_2} — gradientul arterio-alveolar de CO_2 — $P(a-A)_{CO_2}$ —, care la subiectul normal este de ordinul a 1 mm Hg, poate să crească atunci cînd un număr apreciabil de unități de schimb gazos au raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ mari. Hiperventilația acestor unități face să scadă Pa_{CO_2}, amplificînd în acest mod gradientul. Unitățile cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ mici determină creșterea gradientului arterio-alveolar de azot $[P(a-A)_{N_2}]$; creșterea $P(a-A)_{N_2}$ este specifică acestei anomalii. Unitățile cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ mari determină de asemenea creșterea spațiului mort fiziologic.

Hipoxemia provocată de inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ este de cele mai multe ori moderată — saturația cu O_2 nu coboară sub 90% —, valori mai joase fiind observate doar în cazuri foarte severe, în care devin predominante raporturile $\dot{V}/\dot{Q}$ mici. În cazurile în care inegalitatea $\dot{V}/\dot{Q}$ este determinată predominant de distribuția neuniformă a ventilației, efortul muscular face — deseori — să crească Pa_{O_2}, pentru că mărirea amplitudinii mișcărilor ventilatorii, care însoțește efortul, ameliorează distribuția ventilației la unitățile de schimb gazos.

Hipoventilația alveolară

Presiunile parțiale ale O_2 și CO_2 în aerul alveolar și, implicit, în sîngele care părăsește capilarele pulmonare depind de măsura în care schimbul gazos dintre mediul înconjurător și spațiile alveolare (ventilația alveolară) este adaptat transferului de gaze din aerul alveolar prin membrana alveolo-capilară în sîngele capilar pulmonar, transfer condiționat de intensitatea proceselor metabolice actuale. Adaptarea adecvată a ventilației alveolare la schimbul gazos prin membrana alveolo-capilară se traduce prin P_{AO_2} în jur de 100 mm Hg și P_{ACO_2} de 40 mm Hg (la nivelul mării). Cînd ventilația este superioară necesităților metabolice actuale, presiunile parțiale ale gazelor alveolare se apropie de cele din aerul inspirat; cînd subiectul in-

spiră aer atmosferic la nivelul mării, P_{AO_2} tinde către 150 mm Hg, iar P_{ACO_2} către zero. Atunci cînd ventilaţia alveolară este inferioară cerinţelor schimbului prin membrană, presiunile parţiale se apropie de cele din sîngele venos amestecat: P_{AO_2} scade, iar P_{ACO_2} creşte faţă de valorile observate în condiţii de adaptare adecvată. Relaţiile dintre mărimea ventilaţiei alveolare, pe de o parte, şi valorile P_{O_2} şi P_{CO_2} în aerul alveolar şi în sîngele capilar pulmonar, pe de alta, la subiectul normal, ventilînd în repaus la nivelul mării, sînt reprezentate în fig. 81. Din figură reiese că — datorită faptului că relaţiile nu sînt liniare — la modificări mici ale $\dot{V}A$ pot corespunde variaţii apreciabile ale presiunilor parţiale ale celor două gaze; de exemplu, scăderea $\dot{V}A$ de la 5 la 4 l. min^{-1} provoacă diminuarea P_{AO_2} de la 100 la 90 mm Hg şi creşterea P_{ACO_2} de la 35 la 40 mm Hg, dar micşorarea $\dot{V}A$ de la 3 la 2 l. min^{-1} va coborî P_{AO_2} de la 75 mm Hg la valoarea critică de 40 mm Hg, în timp ce P_{ACO_2} va creşte la 80 mm Hg.

Rolul important jucat de ventilaţia alveolară în menţinerea homeostaziei gazelor în aerul alveolar şi în sînge a determinat pe fiziologi să definească hiperventilaţia şi hipoventilaţia în termeni de $\dot{V}A$. Astfel, prin hiperventilaţie se înţelege o ventilaţie alveolară excesivă faţă de nivelul metabolic simultan şi suficientă pentru a provoca hipocapnie, iar hipoventilaţia este definită ca ventilaţie alveolară inferioară faţă de cerinţele metabolice simultane şi suficientă pentru a produce hipercapnie.

Insuficienţa pulmonară prin hipoventilaţie alveolară este provocată de hipoventilarea tuturor unităţilor funcţionale, nu numai a unora dintre ele, ca în insuficienţa prin inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$. Aportul insuficient de aer inspirat în spaţiile alveolare determină scăderea P_{AO_2} şi creşterea P_{ACO_2}, la rîndul lor răspunzătoare de modificările produse în sîngele arterial: scăderea Pa_{O_2} (hipoxemie arterială) şi creşterea Pa_{CO_2} (hipercapnie arterială).

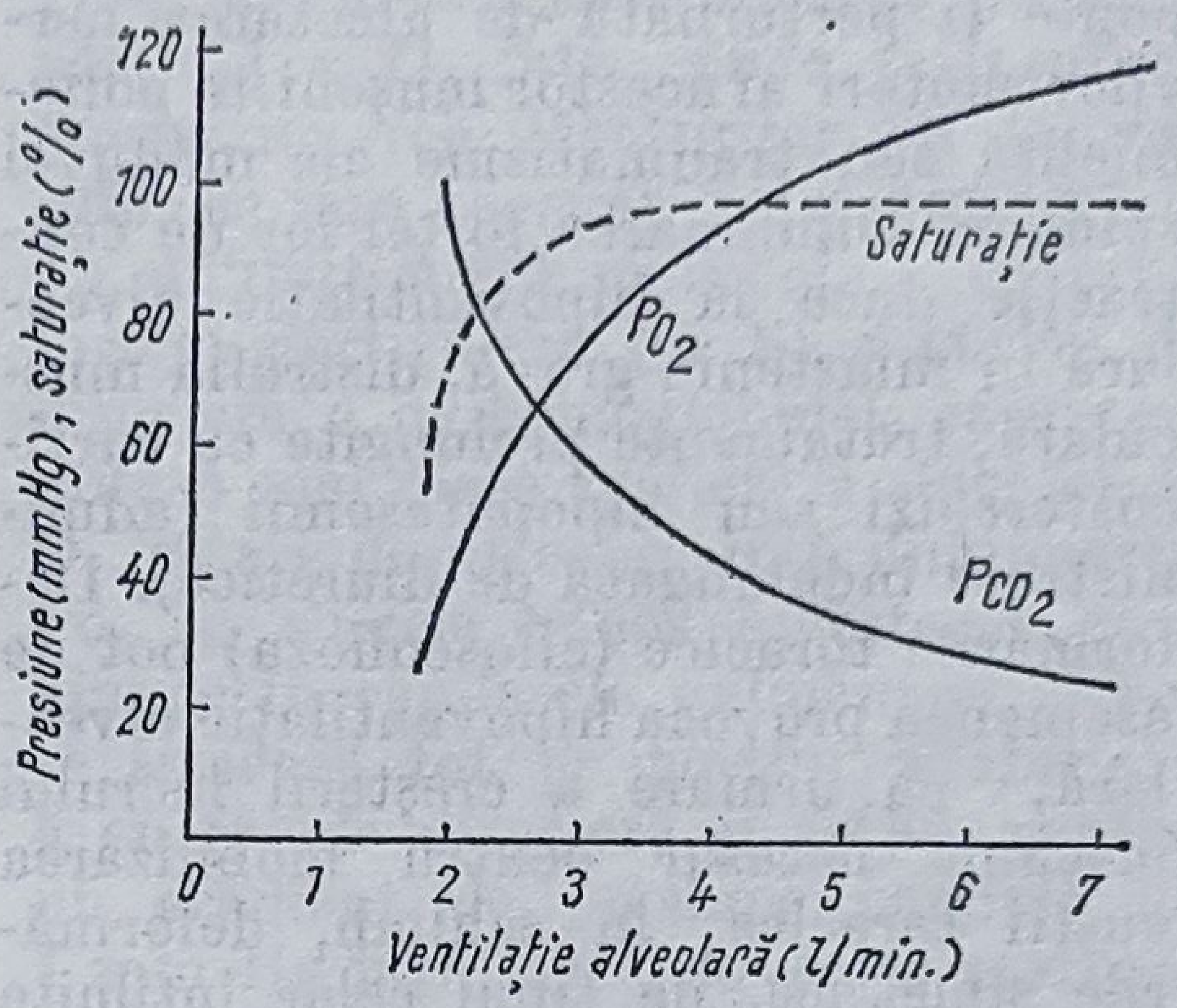


Fig. 81 — Relaţiile dintre ventilaţia alveolară şi presiunile parţiale al O_2 şi ale CO_2 în aerul alveolar şi în sîngele care părăseşte capilarele pulmonare (după Cotes, J. E.: Lung function, ed. F. A. Davis, Philadelphia, 1965).

Hipoventilaţia alveolară poate fi determinată de:

— stimularea insuficientă a ventilaţiei (hipoventilaţie de origine nervoasă centrală),

— paralizia muşchilor ventilatori şi deformările toracice,

— creşterea travaliului ventilator în pneumopatii cronice.

1. Scăderea activităţii centrilor respiratori din formaţiunea reticulată poate fi provocată de leziuni ale sistemului nervos central de natură inflamatorie, vasculară, tumorală, traumatică etc., precum şi de acţiunea selectivă a unor droguri (morfină, codeină, barbiturice, tranchilizante şi agenţi anestezici). Exemplul clasic de hipoventilaţie alveolară de origine nervoasă centrală este sindromul Pickwick, în care reducerea $\dot{V}A$ se asociază cu obezi-

tatea, ambele avînd la origine o anomalie protuberanțială primitivă. Hipoventilația prin deficit de stimuli ventilatori poate fi corectată implantînd un electrod care excită ritmic nervul frenic.

2. Funcția mușchilor ventilatori poate fi perturbată de afectarea nervilor motori ai acestor mușchi în poliomielită sau traumatisme ale măduvei spinării. Diminuarea forței lor de contracție duce la hipoventilație alveolară în miastenia gravă, distrofia musculară, tratamente prelungite cu corticostereoizi sau hipopotasemii (administrare îndelungată de diuretice). Deformările toracice (cifoscolioza) pot de asemenea provoca hipoventilație alveolară, ca urmare a creșterii lucrului mecanic necesar pentru mobilizarea cuștii toracice; în schimb, deformările simetrice, de tipul celor întîlnite în spondiloza anchilozantă, provoacă mult mai rar insuficiență pulmonară, comparativ cu cifoscolioza.

În condițiile enumerate la punctele 1 și 2, plămînii sînt de obicei integri din punct de vedere structural.

3. În bolile bronho-pulmonare, ventilarea alveolelor devine insuficientă (deci, nu mai poate menține P_{AO_2} și P_{ACO_2} în limitele normale), atunci cînd lucrul mecanic ventilator crește peste un anumit nivel. Obstrucția cronică severă a căilor aerifere este cauza cea mai frecventă a creșterii travaliului ventilator, care poate atinge valori de 10—12 ori mai mari decît cele normale. Creșterea se efectuează pe seama travaliului pulmonar rezistiv (WPres), fiind urmarea directă a augmentării rezistenței conductelor aerifere îngustate la fluxul de aer, iar travaliul ventilator crescut determină mărirea consumului de O_2 al mușchilor ventilatori și, deci, creșterea costului de O_2 al ventilației. În formele severe de obstrucție, costul de O_2 poate atinge, în cursul respirației de repaus și la o ventilație/minut de 10 l, valoarea observată la subiecții normali la o ventilație de 100 l. min^{-1}. Nivelul critic al ventilației/minut, de la care aportul de O_2 realizat cu fiecare litru de aer ventilat în plus este consumat integral de mușchii ventilatori, în loc să fie pus la dispoziția metabolismului general, este mult mai coborît decît la normali. În formele severe de obstrucție la fluxul de aer, nivelul critic este foarte apropiat de ventilația/minut în repaus și, ca urmare, creșterea suplimentară a cererii de O_2, oricît de mică, nu mai poate fi satisfăcută, ventilația alveolelor nu mai poate fi adaptată la necesitățile transferului gazos prin membrana alveolo-capilară și apar hipoxemia și hipercapnia[1]. Creșterea Pa_{CO_2} denotă în acest caz că afecțiunea pulmonară existentă împiedică mărirea ventilației la un nivel corespunzător pentru eliminarea adecvată a excesului de CO_2 din sînge.

Stimularea ventilației și forța aplicată la plămîni de contracția musculaturii ventilatorii pot fi normale, deși de regulă se observă diminuarea mai mult sau mai puțin marcată a răspunsului ventilator la scăderea P_{O_2} sau la creșterea P_{CO_2}. Este posibil ca centrii respiratori să se adapteze la hipercapnia și hipoxia permanente din sîngele care îi irigă și să-și regleze descărcarea de stimuli la un nivel mult mai scăzut decît la normal, după cum nu se poate exclude nici ipoteza că centrii respiratori ar emite stimulii cu o frecvență adecvată, dar perturbarea mecanicii pulmonare este atît de gravă, încît ventilația nu poate fi menținută la nivelul corespunzător schimbului gazos.

Hipoventilația alveolară întîlnită în bolile pulmonare cronice cu remani-

[1] Travaliul excesiv efectuat de mușchii ventilatori poate accentua hipercapnia prin volumul de CO_2 produs în cursul contracției musculare.

eri difuze și severe ale conductelor aerifere și ale parenchimului pulmonar, mai frecvent în BPOC, reprezintă stadiul final al insuficienței pulmonare a cărei cauză la debut a fost, de cele mai multe ori, inegalitatea raporturilor ventilație-perfuzie.

Indiferent de cauza care produce hipoventilația alveolară, P_{AO_2} scade și P_{ACO_2} crește întotdeauna, iar presiunile parțiale ale gazelor în sîngele capilar pulmonar suferă modificări identice. Acestea nu pot fi măsurate direct, ci numai în sîngele arterial sistemic, în care Pao_2 scade și $Paco_2$ crește, aproape în aceeași măsură. Creșterea $Paco_2$ — deși nu este specifică — este obligatorie în hipoventilația alveolară, o $Paco_2$ normală excluzînd această anomalie. Dar $Paco_2$ mai poate fi crescută și în cazurile — de altfel rare — de șunt anatomic masiv dreapta-stînga (de obicei intracardiac).

În perioada de stare, în afara exacerbărilor bolii de fond (de exemplu a BPOC), valorile anormale ale presiunilor parțiale sînt relativ constante, fiind aproape nemodificate la determinări efectuate la intervale lungi. În organismul bolnav ia naștere un nou echilibru al schimburilor gazoase și, cu toate că hipoventilația alveolară face ca sîngele să părăsească plămînii incomplet saturat cu O_2 și cu un conținut de CO_2 mai mare decît normal, țesuturile continuă să primească O_2 necesar proceselor metabolice, iar CO_2 produs în exces de arderile celulare este eliminat. Adaptarea schimburilor gazoase la cerințele metabolice, cel puțin pînă la anumite niveluri de intensitate a metabolismului, se explică prin faptul că sîngele transportă O_2 la țesuturi la o presiune parțială mai mică și, deci, Pao_2 se situează pe porțiunea abruptă a curbei de disociere a oxihemoglobinei, la un nivel la care, pentru un gradient de presiune de 1 mm Hg între sînge și țesuturi, se eliberează o cantitate mai mare de O_2 (saturația cu O_2 a sîngelui scade mai mult) decît în porțiunea superioară — aplatizată — a curbei, care corespunde valorilor normale mari ale Pao_2. În consecință, deși scăderea Pao_2 micșorează diferența de presiune parțială a O_2 între sînge și țesuturi, aprovizionarea țesuturilor cu O_2 necesar se face adecvat (cel puțin pînă la un anumit nivel metabolic), datorită formei particulare (în S) a curbei de disociere a oxihemoglobinei, care permite o mai mare spoliere a sîngelui de O_2, ce are drept consecință diminuarea Po_2 în sîngele venos amestecat care ajunge în capilarele pulmonare. $P\bar{v}o_2$ se situează tot pe porțiunea abruptă a curbei de disociere și astfel, pentru un gradient de presiune parțială de 1 mm Hg între aerul alveolar și sînge, difuzează un volum de O_2 mai mare. Așa se face că, deși P_{AO_2} este scăzută față de normal, sîngele își poate înlocui cantitatea de O_2 cedată țesuturilor. Pe de altă parte, creșterea presiunii parțiale a CO_2 în aerul alveolar mărește gradientul Pco_2 dintre aerul alveolar și cel atmosferic, favorizînd în modul acesta eliminarea unei cantități suficiente de CO_2.

Echilibrul nou stabilit, deși la valori anormale, prezintă un grad de stabilitate uneori de-a dreptul surprinzător: în unele cazuri, Pao_2 și $Paco_2$ nu se modifică semnificativ nici dacă schimburile gazoase și ventilația globală se modifică apreciabil, cum se întîmplă, de exemplu, cînd subiectul efectuează un efort muscular. În schimb, echilibrul este alterat rapid de agravarea bolii care a dat naștere hipoventilației alveolare.

Creșterea $Paco_2$ determină acidoză respiratorie, care — în perioada de stare a bolii de fond — este compensată prin retenție de baze, astfel că pH de regulă este în limite normale. Ca urmare a creșterii $Paco_2$, activitatea

ventilatorie diminuă, iar cînd $Paco_2$ depășește valoarea de 70 mm Hg hipercapnia deprimă centrul respirator. În asemenea condiții, controlul ventilației se face doar pe seama hipoxemiei, iar diminuarea stimulării centrale face ca reglarea ventilației să fie preluată de chemoceptorii carotidieni. Exacerbarea bolii de fond, administrarea de droguri care deprimă activitatea centrilor respiratori sau administrarea necontrolată de O_2 pur agravează hipoventilația alveolară. Administrarea intempestivă a O_2 poate reduce considerabil activitatea centrilor respiratori, prin faptul că suprimă stimulul hipoxic al chemoceptorilor carotidieni și, cu toate că saturația cu O_2 crește rapid la 100%, ventilația/minut și ventilația alveolară scad, putîndu-se ajunge la apnee, concomitent cu creșterea $Paco_2$ și accentuarea acidozei respiratorii. Pentru a evita aceste efecte, O_2 se administrează în concentrații mai mici de 40% și, uneori, în asociere cu ventilația mecanică.

Scăderea O_2 în aerul alveolar determină vasoconstricție și hipertensiune arterială pulmonară. În hipoventilația alveolară vasoconstricția este reversibilă, administrarea de O_2 diminuînd sau normalizînd presiunea în artera pulmonară.

Insuficiența pulmonară prin hipoventilație alveolară este singura formă de insuficiență în care PAO_2 globală este scăzută, în toate celelalte forme PAO_2 fiind normală sau ușor crescută. Hipoxemia arterială prin hipoventilație alveolară se corectează dacă subiectul respiră O_2 (ca și în cazul insuficienței respiratorii prin inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ sau prin tulburări de difuziune) dar, spre deosebire de celelalte forme, $Paco_2$ crește sub influența O_2. În sfîrșit, insuficiența pulmonară prin hipoventilație alveolară este globală, adică hipoxemică și hipercapnică, spre deosebire de celelalte forme, care sînt parțiale, respectiv, doar hipoxemice (excepție făcînd șunturile anatomice masive dreapta-stînga). În hipoventilația alveolară pură, gradientele alveolo-capilare ale presiunilor parțiale ale gazelor sînt în limite normale, deoarece echilibrarea sîngelui capilar cu aerul alveolar se face corect, deși la valori anormale de presiuni parțiale. Dar hipoventilația alveolară din bolile pulmonare cronice nu este aproape niciodată pură, ci este asociată cu inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ și, de aceea, gradientele apar crescute. Ameliorarea distribuției în cursul efortului muscular, odată cu creșterea amplitudinii mișcărilor ventilatorii, face să crească și Pao_2, dar fără modificări semnificative ale $Paco_2$.

Cele mai multe cazuri de hipoventilație alveolară sînt întîlnite la bolnavii cu bronhopneumopatie obstructivă cronică și în afecțiunile care determină inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ ajunse la epuizarea rezervelor ventilatorii. Această anomalie funcțională caracterizează deci stadiul avansat al sindromului clinic. Bolnavii cu hipoventilație alveolară prezintă în mod obișnuit valori ale Pao_2 cuprinse între 45 și 60 mm Hg și valori ale $Paco_2$ între 50 și 60 mm Hg, în aceste condiții fiind posibile doar activități fizice modeste, suficiente pentru o viață sedentară. Noua homeostazie a schimburilor gazoase poate fi însă alterată brusc, în orice moment, nu rareori și fără cauză aparentă. De cele mai multe ori, alterarea echilibrului este atribuită exacerbării infecțiilor bronșice, ori unei viroze pulmonare sau numai a căilor respiratorii superioare. În aceste condiții Pao_2 se prăbușește, $Paco_2$ crește progresiv și insuficiența respiratorie intră în stadiul decompensat, a cărui expresie clinică este descrisă mai departe.

Tulburările de difuziune

Importanța tulburărilor de difuziune a gazelor prin membrana alveolo-capilară în geneza insuficienței pulmonare a fost supraestimată. Îngroșarea membranei alveolare, observată în afecțiuni pulmonare cronice (sarcoidoză, asbestoză, silicoză, berilioză și alte forme de fibroze sau de granulomatoze difuze), a fost considerată multă vreme drept cauza producerii hipoxemiei prezentă în aceste afecțiuni, considerîndu-se că îngroșarea membranei alungește traseul de difuziune a moleculelor de O_2 suficient pentru a împiedica egalizarea presiunii parțiale a O_2 din alveole cu aceea din sîngele capilar pulmonar. Termenul de „bloc alveolo-capilar“ își are originea în acest concept (1). Dar calcule bazate pe date de morfometrie pulmonară, efectuate pentru membrane alveolare îngroșate prin prezența de lichid de edem, au arătat că pentru a putea împiedica egalizarea celor două presiuni peretele alveolar ar trebui să atingă dimensiuni atît de mari încît alveolele și-ar pierde stabilitatea și s-ar colaba, suprimînd prin aceasta schimbul gazos la nivelul lor. Cercetări recente sugerează că îngroșarea membranei alveolare nu provoacă prin ea însăși hipoxemie de repaus sau, cel puțin, nu o provoacă de cele mai multe ori. Scăderea Pao_2, observată în fibrozele pulmonare interstițiale difuze cronice, poate fi explicată în majoritatea cazurilor prin inegalitatea raportului $\dot{V}/\dot{Q}$, observată sistematic în aceste afecțiuni. Într-adevăr, Finley și colab. (3) au evaluat, cu ajutorul metodei de „spălare“ *(wash-out)* a azotului alveolar, neuniformitatea distribuției raporturilor ventilație-perfuzie și au calculat apoi valoarea Pao_2, care ar trebui să rezulte din anomaliile $\dot{V}/\dot{Q}$ constatate. Rezultatele lor au arătat că hipoxemia arterială găsită la bolnavii studiați putea fi atribuită în întregime inegalității raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$. Scăderea difuziunii prin membrana alveolo-capilară în astfel de cazuri s-ar explica prin diminuarea suprafeței de schimb gazos cu o mărime ce depinde de importanța unităților cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mic. Totuși se pare că, în unele cazuri rare, îngreunarea difuziunii prin membrană ar putea să joace un rol (vezi pag. 341), dar și atunci asociat cu anomalii ale $\dot{V}/\dot{Q}$.

Ruperea pereților alveolari, în emfizemul pulmonar micșorează suprafața de schimb gazos, dar și în această afecțiune scăderea difuziunii prin membrana alveolo-capilară este rezultatul mai puțin al acestui mecanism, decît al distribuției neuniforme a raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$.

În sfîrșit, echilibrarea presiunilor parțiale ale O_2 în aerul alveolar și în sîngele capilar pulmonar poate să nu fie realizată din lipsă de timp. Se știe că, pentru ca Po_2 în sîngele capilarelor pulmonare să devină egală cu P_{AO_2}, sîngele trebuie să rămînă în contact cu aerul cel puțin 0,2—0,3 secunde (timpul de contact pulmonar). La normali un eritrocit parcurge lungimea unui capilar pulmonar în 0,7 sec în repaus și în 0,5 sec în condiții de efort fizic, timpul de contact fiind mai mult decît suficient pentru a se obține egalizarea presiunilor parțiale alveolară și sanguină. În condiții patologice, în care velocitatea fluxului sanguin prin patul capilar pulmonar crește foarte mult, timpul de contact poate coborî sub valoarea critică și echilibrarea presiunilor parțiale ale O_2 de o parte și de alta a membranei nu mai are loc. Difuziunea prin membrană apare diminuată prin micșorarea timpului de contact pulmonar în afecțiunile în care patul capilar pulmonar este redus cu aproximativ 2/3. De regulă, însă, perturbarea devine evidentă numai la efort.

Tulburările de difuziune se traduc prin scăderea factorului de transfer al CO (Tco) prin membrana alveolo-capilară şi se realizează prin:

— reducerea suprafeţei de schimb gazos prin:
  — pierdere de ţesut pulmonar (emfizem, rezecţie pulmonară),
  — inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ (obliterare de alveole, ocluzie regională a capilarelor);
— îngroşarea membranei (fibroză, edem interstiţial, hiperplazia celulelor alveolare de tip II).

Transferul CO_2 nu este afectat datorită solubilităţii lui foarte mari în lichidele biologice, difuziunea CO_2 fiind de 20 de ori mai mare decît a O_2. În consecinţă, tulburările de difuziune se caracterizează prin hipoxemie cu normo- sau hipocapnie, ultima fiind determinată de hiperventilaţia care însoţeşte deseori anomalia de fond. Gradientul alveolo-arterial de O_2 este crescut. Administrarea de O_2 pur face să crească Sao_2 la 100%. Efortul muscular provoacă scăderea — uneori dramatică — a Pao_2.

Tulburările de difuziune deţin un rol secundar în geneza insuficienţei pulmonare, ele fiind aproape întotdeauna asociate şi subordonate inegalităţii raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$.

Scurtcircuitul (şuntul) anatomic dreapta-stînga

În anumite cazuri, insuficienţa respiratorie de origine pulmonară se datoreşte faptului că sîngele venos amestecat trimis de inima dreaptă scurtcircuitează alveolele, ajungînd în circulaţia sistemică fără a fi arterializat. Scurtcircuitarea se poate face prin căi vasculare anatomice normale sau patologice. În prima categorie intră şuntul întîlnit în primele ore de la debut în: pneumonie, infiltrate, atelectazii, pneumotorax (ulterior şuntul dispare prin redistribuirea sîngelui în teritoriile ventilate); de asemenea, cînd o parte importantă a patului capilar pulmonar este suprimată (embolii ale vaselor mari sau procese distructive întinse) o parte din fluxul sanguin este derivată prin anastomozele vasculare normale. Căile patologice intrapulmonare prin care poate fi scurtcircuitat patul capilar pulmonar sînt reprezentate de anevrismele arterio-venoase. Principala formă de şunt dreapta-stînga este însă cel intracardiac.

Adausul de sînge venos amestecat ($Po_2 = 40$ mm Hg) la sîngele arterializat ($Po_2 = 100$ mm Hg) provoacă scăderea Pao_2. Valoarea finală a Pao_2 depinde de mărimea relativă a fracţiunii de sînge venos amestecat; cu cît aceasta este mai mare, cu atît Pao_2 este mai coborîtă. $Paco_2$ nu este modificată semnificativ, pentru că bolnavii cu şunt dreapta-stînga hiperventilează şi orice creştere a $Paco_2$ este corectată imediat ($Paco_2$ poate totuşi să fie crescută în cazurile — de altfel rare — în care volumul sanguin scurtcircuitat reprezintă o fracţiune importantă din debitul cardiac). Gradientul alveolo-arterial de O_2 este crescut, administrarea de O_2 pur nu aduce Sao_2 la 100%, dar măreşte gradientul, aceste caracteristici deosebind hipoxemia şuntului de hipoxemiile provocate de inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ sau de tulburările de difuziune.

În bolile pulmonare şuntul dreapta-stînga este rareori cauza unică a hipoxemiei şi, de cele mai multe ori, debitul sanguin şuntat nu depăşeşte 20% din debitul cardiac.

Semnele clinice ale insuficienţei pulmonare

Diagnosticul insuficienţei pulmonare şi aprecierea modului în care evoluează sindromul se sprijină pe informaţiile procurate de determinarea presiunilor parţiale ale O_2 şi CO_2 în sîngele arterial sistemic. Examenul clinic poate releva prezenţa unei afecţiuni care predispune la insuficienţă pulmonară şi a unor semne clinice frecvent asociate cu hipoxemia şi hipercapnia, dar semnele clinice nu sînt specifice acestor tulburări ale gazelor sanguine şi nici nu sînt constante şi, de aceea, recunoaşterea insuficienţei pulmonare nu se poate dispensa de determinările Pao_2 şi $Paco_2$.

Insuficienţa pulmonară parţială poate fi lesne trecută cu vederea, dacă nu se determină gazele sanguine, deoarece, de obicei, unicul semn clinic prin care se manifestă este **dispneea** — dificultatea conştientă de a respira. Atribuirea dispneei unei tulburări funcţionale pulmonare bine definite întîmpină dificultăţi datorită faptului că „senzaţia neobişnuită de efort respirator" — definiţia cea mai larg acceptată a dispneei — poate fi generată de cauze diferite (afecţiuni toraco-pulmonare şi cardiace, anemii, intensificarea metabolismului, acidoze metabolice).

Potrivit teoriei admise actualmente, dispneea ar apărea ori de cîte ori se produce un dezechilibru între forţa aplicată la plămîni în actul ventilaţiei şi mişcarea căreia îi dă naştere sau, cu alte cuvinte, dispneea ar fi provocată de alterarea relaţiei dintre volumul curent cerut şi forţele necesare pentru a-l realiza. Această nepotrivire poate să apară:

— cînd cererea de ventilaţie este excesiv de mare în raport cu nevoile actuale;

— cînd efortul neuro-muscular de ventilaţie este disproporţionat faţă de ventilaţia realizată; s-a arătat că senzaţia de lipsă de aer corelează cu valoarea maximă a presiunii pleurale atinsă în inspiraţie, care — la rîndul ei — depinde de forţa contracţiei maxime exercitată de muşchii inspiratori;

— cînd impulsurile nervoase trimise la muşchi sînt neconcordante faţă de contracţia musculară obţinută.

Afecţiunile toraco-pulmonare cu insuficienţă respiratorie se însoţesc de dispnee cu caracter inspirator, expirator sau mixt, cu polipnee, tahipnee, bradipnee sau cu respiraţii neregulate, avînd mecanisme patogenice diferite. Astfel, în afecţiunile obstructive (obstrucţii sau stenoze laringiene sau traheale, astm bronşic, bronşiolite, emfizem pulmonar), în afecţiunile caracterizate prin diminuarea forţei de contracţie a musculaturii ventilatorii (poliomielită, miastenia gravă, pareza nervului frenic etc.) dispneea este rezultatul creşterii travaliului ventilator, care, prin hipoxie şi hipercapnie, stimulează centrii respiratori direct (excesul de CO_2 şi/sau de H^+). În pneumopatiile restrictive, caracterizate prin diminuarea distensibilităţii pulmonare prin edem, congestie, inflamaţie, fibroză etc. (pneumonii, atelectazii de diverse cauze, pneumoconioze, tuberculoză etc.), precum şi atunci cînd distensibilitatea pulmonară este diminuată din cauza unor afectări pleurale (pleurezii, hemotorax, pneumotorax etc.), dispneea este consecinţa hipersensibilizării reflexului Hering-Breuer, avînd ca rezultat inhibiţia precoce a fazei inspiratorii şi, consecutiv, o respiraţie mai rapidă şi mai superficială. Dar mai intervine şi reducerea hematozei prin existenţa unor zone pulmonare irigate dar neaerate (atelectazii etc.) şi, uneori, şi limitarea mişcărilor respiratorii din cauza junghiului toracic (pneumonie etc.). În sfîrşit, în unele pneumopatii mai participă la producerea dispneei şi un efort supli-

mentar din partea musculaturii respiratorii, în special a celei expiratorii (2).

Insuficiența pulmonară globală prin hipoventilație alveolară este deseori însoțită de semne clinice care pot fi expresia efectelor hipoxemiei ori ale hipercapniei. Acestea sînt cu atît mai frecvent întîlnite cu cît ventilația alveolară este mai redusă, dar nici în cazul insuficienței pulmonare globale semnele clinice nu au o explicație univocă.

Cianoza — colorația albastră a pielii și a mucoaselor, care apare atunci cînd sîngele capilar conține cel puțin 5 g hemoglobină redusă la 100 ml — este mai evidentă la nivelul buzelor, pentru că aici debitul sanguin este deseori menținut chiar cînd există vasoconstricție periferică. Prezența cianozei ridică suspiciunea de hipoxemie arterială, dar relația cianoză-hipoxemie este departe de a fi strînsă. Decelarea cianozei este cu atît mai frecventă cu cît hipoxemia este mai gravă (Sa_{O_2} sub 75%), dar în formele de intensitate medie deseori cianoza lipsește. În plus, recunoașterea cianozei nu este întotdeauna ușoară (mucoase pigmentate care alterează culoarea sîngelui). La bolnavii cu policitemie, cianoza este decelată mai frecvent (concentrația hemoglobinei este mai mare) decît la anemici, la care nu apare nici cînd hipoxemia este marcată, deoarece cantitatea de hemoglobină redusă din sîngele circulant nu este suficientă pentru a da culoarea albastră. În sfîrșit, cianoza poate fi determinată de prezența în sînge a unor compuși anormali ai hemoglobinei, deși Pa_{O_2} este normală. Din toate aceste motive rezultă că cianoza nu poate înlocui determinarea gazelor sanguine în diagnosticul hipoxemiei arteriale.

Semnele neuro-psihice ale hipoxemiei și hipercapniei arteriale sînt integrate în tabloul clinic al encefalopatiei respiratorii. Cefaleea este frecventă, mai ales la deșteptare, pentru că diminuarea activității formațiunii reticulare în timpul somnului accentuează hipoventilația alveolară, mărește hipercapnia și, odată cu ea, hipertensiunea intracraniană, care poate fi atît de ridicată încît să producă edem papilar și hipertensiunea lichidului cefalorahidian. Asocierea cefaleei cu edemul papilar poate orienta eronat către diagnosticul de tumoare cerebrală, dacă nu se determină gazele sanguine. Se descriu, de asemenea, tulburări psihice care constau în: agitație alternînd cu somnolență, insomnie nocturnă cu inversarea ritmului nictemeral etc., manifestări care pot fi atribuite senilității și tratate cu sedative, al căror efect este dezastruos; alteori, se observă modificări de caracter, tulburări de memorie, iar în formele grave, un sindrom confuzional, obnubilare etc. Starea confuzională și incapacitatea de concentrare sînt frecvente atunci cînd Pa_{CO_2} ajunge la 80 mm Hg (10,7 kPa), ceea ce reprezintă dublul valorii medii normale. La Pa_{CO_2} de 120 mm Hg bolnavul este aproape întotdeauna comatos, dar valori atît de ridicate sînt întîlnite aproape exclusiv cînd pacientul respiră în amestec hiperoxic; respirația în aer atmosferic nu provoacă niciodată creșteri atît de mari ale Pa_{CO_2}, deoarece în formele cu evoluție gravă sfîrșitul se produce prin coborîrea excesivă a Pa_{O_2} înainte ca bolnavul să intre în comă hipercapnică. Tulburările motorii observate în intoxicația cu CO_2 sînt *asterixis* și *flapping tremor* (tremurături lente, de mică amplitudine, ale extremităților membrelor superioare), în unele cazuri fiind observate uneori și crize convulsive epileptiforme. Dar între manifestările neuro-psihice și nivelul Pa_{O_2} și al Pa_{CO_2} relația este slabă.

Semnele respiratorii. Hipoxemia sub 40 mm Hg (5,3 kPa) determină creș-

terea netă a stimulului ventilator și, ca urmare, crește frecvența ventilației; în formele severe apare ritmul Cheyne-Stokes sau un alt tip de ventilație periodică.

Semnele cardio-vasculare: hipoxemia moderată provoacă accelerarea pulsului și creșterea presiunii arteriale datorită activării sistemului simpatic, iar scăderea în continuare a Pao_2 duce la hipotensiune arterială și tulburări de ritm, mergînd pînă la fibrilație ventriculară și asistolie. Bioxidul de carbon are efect vasodilatator asupra arteriolelor, dar în același timp crește debitul cardiac, avînd ca urmare și o ușoară hipertensiune.

Alte semne: hipersudorație abundentă favorizată de vasodilatația cutanată, hipersecreție gastrică cu hiperaciditate generată de hipercapnie, hipersecreție bronșică prin același mecanism, nefropatie funcțională cu hiperazotemie și scăderea filtratului glomerular datorită diminuării debitului sanguin renal etc.

Din cele menționate reiese că efectele hipoxemiei și hipercapniei asupra organismului se traduc prin manifestări foarte variate, complex intricate, care fac ca diagnosticul clinic să fie nesigur și, de aceea, determinarea Pao_2 și a $Paco_2$ este indispensabilă pentru recunoașterea insuficienței pulmonare. Un alt fapt bine demonstrat în ultimul timp este că în evoluția insuficienței pulmonare reduceri mici și insidioase ale ventilației alveolare corespund unor alterări severe ale concentrației gazelor sanguine, de unde rezultă că urmărirea în timp a evoluției insuficienței nu se poate lipsi de aceleași măsurători gazanalitice.

Sindromul umoral în insuficiența pulmonară

Modificările umorale prezente la bolnavii cu insuficiență pulmonară sînt, în cea mai mare parte, consecințe directe și/sau indirecte ale tulburărilor echilibrului acido-bazic, instalate ca urmare a alterării eliminărilor pulmonare de CO_2 și caracterizate fie prin acumulări crescute de CO_2 — acidozele respiratorii —, fie prin diminuări excesive de CO_2 — alcalozele respiratorii.

Acidozele respiratorii, sau prin hipercapnie, sînt rezultatul eliminărilor inadecvate de CO_2, instalate ca urmare a scăderii ventilației alveolare globale, sau a unei distribuții neuniforme a raportului $\dot{V}/\dot{Q}$. În funcție de modul lor de instalare acidozele respiratorii sînt acute sau cronice.

Acidozele respiratorii acute sînt prezente deseori la bolnavi cu plămîni normali, fiind produse de lezarea (traumatică, infecțioasă, vasculară, tumorală etc.) a mecanismelor centrale de reglare sau de alterarea funcționalității lor prin intoxicații (anestezice generale, opiacee, barbiturice, alcool, CO_2 etc.), de leziuni ale musculaturii ventilatorii (poliomielită, polinevrită, miastenie gravă, trichinoză, curarizare etc.), de obstrucții ale căilor respiratorii (corpi străini, astm bronșic) sau de compresiuni pulmonare severe (pneumotorax, revărsate pleurale, meteorism abdominal, obezitate excesivă, sindrom Pickwick etc.). Cauzele cele mai frecvente ale acidozelor respiratorii sînt însă afecțiunile parenchimatoase pulmonare acute (infecții acute, atelectazii, edem pulmonar acut, embolii, infarcte etc.). În sfîrșit, drogurile care inhibă anhidraza carbonică, deși produc predominant acidoză metabolică, stimulează și retenția de CO_2, ca urmare a eliberării mai lente a CO_2 din eritrocite în timpul străbaterii capilarelor pulmonare (9).

Acidozele respiratorii cronice sînt consecința unor afecțiuni pulmonare

cronice (emfizem, bronşite cronice, bronşiectazii, stază pulmonară etc.), a unor afecţiuni pleurale (pahipleurite), a unor afecţiuni ale cuştii toracice şi/sau ale coloanei vertebrale (cifoze, scolioze, toracoplastii, spondiloze anchilozante etc.), ajunse în stadiul de insuficienţă pulmonară globală.

Incapacitatea acută sau cronică de a elimina CO_2 în măsura producerii lui duce la acumulări de CO_2, respectiv, de H_2CO_3 şi scăderi ale pH (Fig.82). În hipercapniile acute creşterea Pco_2 cu 1 mm Hg măreşte concentraţia sanguină a H^+ cu 0,77 nM/l, iar în hipercapniile cronice aceeaşi retenţie de CO_2 măreşte concentraţia H^+ doar cu 0,30 nM/l (10). Aceste modificări minime ale pH sînt consecinţa intervenţiei prompte şi eficiente a mecanismelor compensatorii descrise la capitolul „Transportul gazelor în sînge".

Compensarea acidozelor respiratorii are anumite particularităţi, atît din cauză că hipoventilaţia fixează $Paco_2$ şi împiedică intervenţia mecanismelor mobilizate cu ocazia descărcărilor de acizi nevolatili, cît mai ales din cauză că HCO_3^- nu poate neutraliza acidul propriului său tampon (H_2CO_3).

În situaţiile în care centrii respiratori nu sînt lezaţi sau inhibaţi, acumularea de CO_2 declanşează intensificarea ventilaţiei, care se menţine pînă la eliminarea excesului de CO_2. În stările patologice în care mecanismele de reglare sînt alterate, sau depăşite funcţional, Pco_2 creşte progresiv, concomitent cu scăderea sensibilităţii centrilor respiratori la hipercapnie, ajungîndu-se la nivele periculoase ale Pco_2. Intervenţia sistemelor tampon umorale şi mai ales a celor celulare limitează şi întîrzie efectele nocive ale acidozelor respiratorii.

Cercetări efectuate pe cîini, la care s-a provocat acidoză respiratorie acută prin inhalarea unui aer îmbogăţit în CO_2(7), au precizat că tamponarea excesului de H^+ se face predominant intracelular, schimburile de Na^+ şi K^+ intraeritrocitar pentru H^+ plasmatic fiind răspunzătoare de aproximativ 53% din capacitatea de tamponare sanguină, migrarea Cl^- în eritrocite şi ieşirea HCO_3^- pentru 29%, restul fiind rezultatul reacţiilor cu proteinele

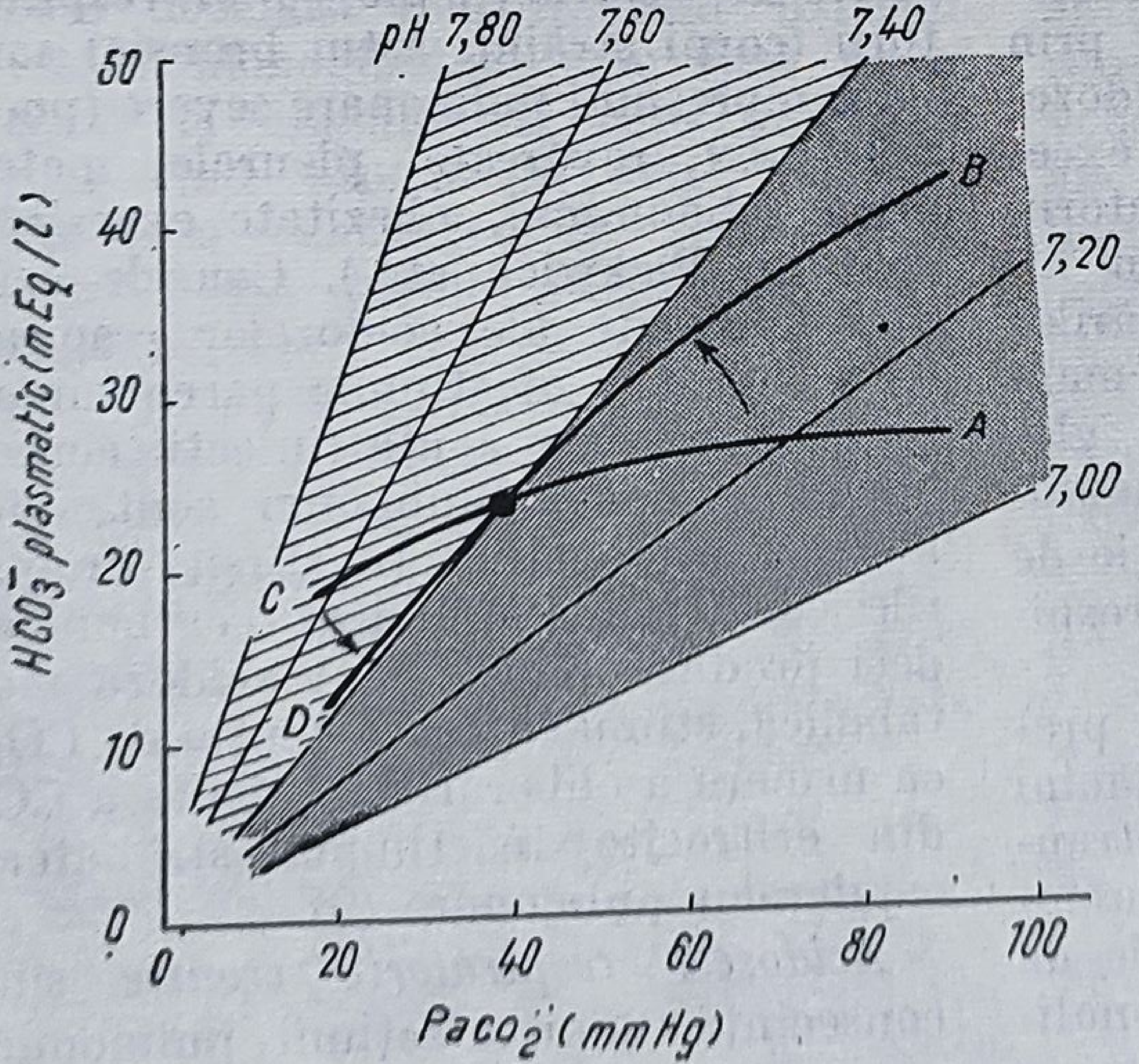


Fig. 82 — Tulburări respiratorii ale echilibrului acido-bazic: creşterea acută a Pco_2 — acidoza respiratorie acută — face ca valorile HCO_3^- şi pH să ajungă la linia A, iar după compensare completă, prin retenţie de HCO_3^- — acidoză respiratorie cronică — valorile se află pe linia B. Scăderea acută a Pco_2 — alcaloza respiratorie acută — produce modificarea valorilor HCO_3^- şi pH la linia C, iar după compensare completă, prin diminuare de HCO_3^- — alcaloză respiratorie cronică — valorile se află pe linia D (reprodusă după Murray J. F.).

plasmatice, fosfații etc. (fig. 83). Aceste mecanisme compensatorii sînt însă frecvent insuficiente și, de aceea, retențiile acute de CO_2 determină scăderi rapide ale pH, care vor fi corectate doar în următoarele zile prin că rinichiul poate reține cantități suplimentare de HCO_3^- atunci cînd Pa_{CO_2} crescut este mărit în plus. Probabil că în acidozele respiratorii cronice sînt mai importante efectele pH intracelular, comparativ cu ale celui extracelular,

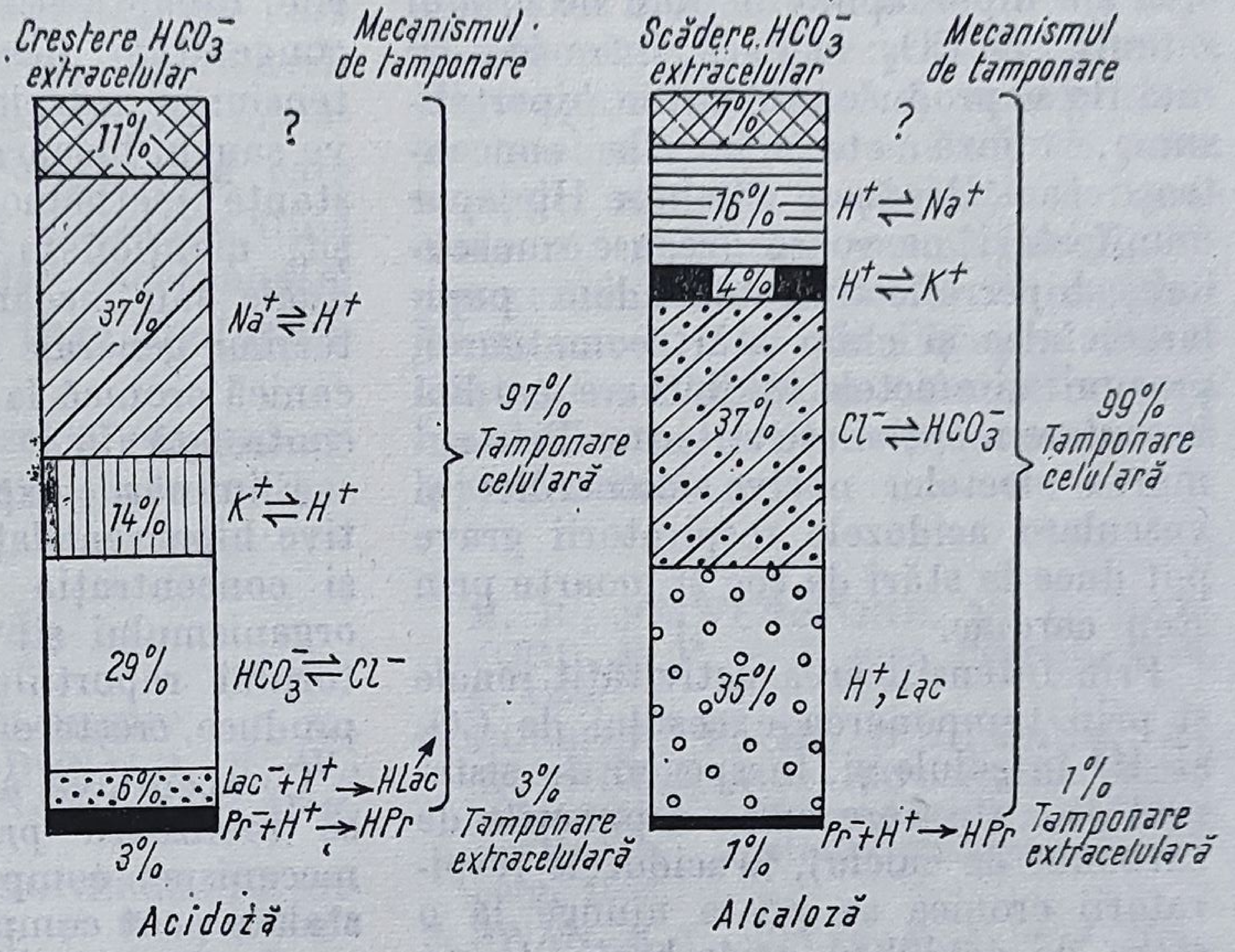


Fig. 83 — Schema mecanismelor de tamponare la cîinii cu acidoză respiratorie acută (respirația de aer cu 20% CO_2) și cu alcaloză respiratorie acută (hiperventilație mecanică) (reprodusă după Murray J.F.).

eliminarea renală a excesului de H^+, sub forma acidității titrabile și a sărurilor amoniacale. Descărcările de K^+ din celule sînt urmate de creșteri ale potasemiei și ale potasuriei, concomitent cu scăderi ale cloremiei și creșterea diminuărilor urinare de Cl^-. Rinichii generează și recuperează cantități crescute de HCO_3^-, dar valoarea raportului HCO_3^-/H_2CO_3 nu poate fi readusă la normal și, ca urmare, pH rămîne ușor diminuat. Majoritatea bolnavilor cu acidoze respiratorii cronice au o concentrație serică a bicarbonatului de 30—40 nM/l, în timp ce limita de compensare este de aproximativ 65 nM/l (8). Cu cît P_{CO_2} va fi mai crescută, cu atît recuperarea renală de HCO_3^- va fi mai puțin adecvată și compensarea mai incompletă. O problemă încă nerezolvată este de ce nu se normalizează complet pH, cu toate asupra pragului renal al HCO_3^-, deoarece la pacienții cu hipercapnie cronică pH intracelular a fost găsit normal (4).

Retenția cronică de CO_2, cu creșterea compensatorie a HCO_3^- plasmatic, se însoțește de creșteri ale P_{CO_2} și ale $[HCO_3^-]$ în lichidul cefalorahidian. Aceste modificări readuc pH LCR la normal și, consecutiv, diminuă stimularea centrală a ventilației, în schimb, crește importanța stimulării hipoxice a chemoreceptorilor periferici. De aceea, la acești bolnavi este periculoasă administrarea de O_2, deoarece, suprimînd stimulul hipoxic, deprimă respirația.

Consecințele acidozelor respiratorii, ca de altfel și ale acidozelor metabolice, se fac resimțite în special asupra sistemului circulator și se manifestă prin scăderea forței de contracție a miocardului și, consecutiv, a debitului sistolic,

însoţită uneori şi de disritmii cardiace (instalate ca urmare a hiperkaliemiei şi hipokalicitiei apărute din cauza pierderii K^+ din fibra miocardică pe măsura pătrunderii H^+), concomitent cu scăderea reactivităţii vasculare la stimulii presori fiziologici. Efectele nocive ale hipercapniei depind de gradul retenţiei de CO_2: la $Paco_2$ între 45—50 mm Hg se produce tahicardie, hipertensiune, mioză etc., iar la concentraţii care depăşesc 60 mm Hg apar manifestări nervoase (secuse musculare, hiperreflectivitate, edem papilar, cefalee şi chiar stări comatoase), precum şi efectele inhibitoare cardiovasculare menţionate anterior. Prin sumarea efectelor nocive miocardice şi vasculare acidozele respiratorii grave pot duce la stări de şoc şi moarte prin stop cardiac.

Prin intensificarea activităţii renale şi prin tamponarea excesului de CO_2 şi H^+ în celule şi, în special, în sistemul osos (în care cresc depunerile de carbonat de calciu), în acidozele respiratorii cronice se poate ajunge la o stare de echilibru acido-bazic, la un nivel diferit însă de cel fiziologic, acidoza fiind compensată şi putînd fi pusă în evidenţă doar prin diminuări minime ale pH sanguin, concomitent cu creşteri ale bicarbonatului standard şi ale excesului de baze. Acest echilibru este însă foarte precar şi poate fi cu uşurinţă modificat prin orice încărcare suplimentară acidă sau bazică.

Alcalozele respiratorii, sau prin hipocapnie, sînt consecinţa hiperventilaţiei, instalată ca urmare a stimulării directe sau reflexe a centrilor respiratori. Stimularea directă poate fi produsă de variate leziuni situate în vecinătatea centrilor (encefalite, meningite, traumatisme craniocerebrale, tromboze sau hemoragii cerebrale, neoplazii etc.), de intoxicaţii endogene (come uremice, hepatice, diabetice), sau exogene (salicilaţi, sulfamide, toxine de germeni gram negativi etc.), situaţii în care plămînii sînt normali. Mult mai frecvent, hiperventilaţia este consecinţa hipoxiei, prezentă în diverse pneumopatii (sindrom Hamman-Rich, colagenoze cu determinări pulmonare, atelectazii etc.). în şunturile dreapta-stînga, în cardiopatiile congenitale decompensate, în hipertensiunea arterială, în anemiile grave sau în blocarea Hb prin CO sau substanţe methemoglobinizante. În sfîrşit, menţionăm hiperventilaţiile manuale sau mecanice din timpul anesteziilor generale şi hiperventilaţia mecanică cronică la pacienţi cu respiraţie controlată (9).

Eliminările excesive de CO_2 consecutive hiperventilaţiei vor diminua Pco_2 şi concentraţia H_2CO_3 din lichidele organismului şi, prin scăderea numitorului raportului HCO_3^-/H_2CO_3, vor produce creşterea pH (Fig. 82).

Compensarea alcalozelor respiratorii se realizează prin intervenţia unor mecanisme complexe. În cazurile instalate acut compensarea se va realiza aproape în întregime datorită reacţiilor intracelulare, scăderea acută a concentraţiei plasmatice a H_2CO_3 fiind urmată prompt de un influx intraeritrocitar de HCO_3^- şi K^+ şi un eflux de Cl^-, precum şi de transferul de CO_2 din eritrocite în plasmă. Concomitent creşte şi producerea de acid lactic şi alţi acizi organici, care vor reacţiona cu HCO_3^- din lichidele extracelulare. Schimbul Cl^- cu HCO_3^- este răspunzător pentru 37% din capacitatea de tamponare, producerea de lactat pentru 35%, iar restul este rezultatul intervenţiei altor mecanisme (fig. 83). Un rol deosebit de important în compensarea alcalozelor respiratorii îl deţine modificarea activităţii centrilor respiratori, din cauza reducerii concentraţiei HCO_3^- în sînge şi LCR, ca urmare a scăderii Pco_2 în sîngele arterial şi LCR. Activitatea renală, deşi mai lent mobilizabilă, deţine un rol

compensator fundamental, sub influența scăderii P_{CO_2} diminuînd activitatea anhidrazei carbonice din celulele tubulare renale și, ca urmare, crescînd eliminările urinare de HCO_3^-, Na^+ și K^+ și scăzînd cele de H^+ și Cl^-. În alcalozele respiratorii cronice prin hiperventilație, ca de exemplu la cei care trăiesc la mari altitudini, hiperactivitatea renală și, probabil și alte mecanisme, realizează o compensare care poate fi completă, pH plasmatic fiind în limite normale, dar bicarbonatul standard și excesul de baze fiind diminuate.

Consecințele alcalozelor respiratorii sînt în general mai puțin grave comparativ cu cele ale acidozelor. Astfel, depleția de K^+, cu hipokaliemie consecutivă, produce tulburări funcționale cardio-vasculare, neuro-musculare, digestive, renale etc.; de asemenea, în alcalozele respiratorii este scăzută concentrația Ca^{2+}, ceea ce are ca urmare instalarea unei hiperexcitabilități neuro-musculare și chiar crize de tetanie. Hipocapnia determină și vasoconstricție cerebrală, care se manifestă prin: amețeli, scăderea capacității de concentrare, tulburări vizuale, frică, hiperexcitabilitate psihică. La scăderi foarte accentuate ale Pa_{CO_2} se instalează și un sindrom obstructiv prin bronhioloconstricție care accentuează hiperventilația.

Bibliografie selectivă

1. AUSTRIAN R., McCLEMENT, J. M., RENZETTI, A. D., DONALD, K. W., RILEY, R. L., COURNAND, A. — *Amer. J. Med.*, 1951, *11*, 667.
2. BADIU, GH., TEODORESCU EXARCU, I. — Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos, Edit. medicală, București, 1978, p. 636.
3. FINLEY, T. M., SWENSON, E. W., COMROE, J. H. JR. — *J. clin. Invest.*, 1962, *41*, 618.
4. MURRAY, J. F. — The Normal Lung. The Basis for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Disease, W. B. Saunders Comp., Philadelphia — Londra — Toronto, 1976, p. 199.
5. OTIS, A. B., McKERROW, C. B., BARTLETT, R. A., MEAD, J., McILROY, M. B., SELVERSTONE, N. J., RADFORD, E. P. — *J. appl. Physiol.*, 1958, *8*, 427.
6. ROSSIER, P. H., BÜHLMANN, A., WIESINGER, K. — Physiologie u. Pathophysiologie der Atmung, Springer-Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1958.
7. SWAN, R. C., PITTS, R. F. — *J. clin. Invest.*, 1955, 34, 205.
8. SYKES, M. K., McNICOL, M. W., CAMPBELL, E. J. M. — Respiratory Failure, ed. a II-a Blackwell Scientific Publications, Oxford—Londra—Edinburgh Melbourne, 1976, p. 76.
9. YPERSELE DE STRIHOU, CH. VAN L'equilibre acido-basique au cours de l'hypercapnie aigüe et chronique. În: „Régulation de l'equilibre acido-basique", Masson et Cie., Paris, 1970, p.87.

INSUFICIENȚA PULMONARĂ ÎN CLINICĂ

Insuficiența pulmonară poate să apară în condiții clinice diferite, mecanismele ei de producere fiind însă întotdeauna aceleași. Dintre mecanismele insuficienței pulmonare menționate anterior, inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ este cea mai frecventă, urmată de hipoventilația alveolară, care — de cele mai multe ori — se asociază precedentei. Aceste anomalii fundamentale pot fi generate sau se asociază frecvent cu perturbări ale ventilației pulmonare, care pot îmbrăca unul din următoarele trei tipuri: obstructiv, restrictiv sau mixt.

Cum explorarea funcțională a respirației pulmonare în clinică cuprinde întotdeauna o investigație a ventilației pulmonare, se obișnuiește să se clasifice condițiile generatoare de insuficiență pulmonară luînd drept criterii perturbările ventilatorii, clasificare care reprezintă însă doar o încercare de sistematizare în scop didactic a unor aspecte particulare, foarte variate din punct de vedere al contextului clinic.

În capitolul de față vor fi prezentate perturbările funcției respiratorii a plămînilor — relevate de testele de explorare funcțională — în:

— boli cu tulburări obstructive ale ventilației;

— boli cu tulburări restrictive ale ventilației;

— boli cu tulburări ventilatorii mixte.

Funcția respiratorie a plămînilor în boli cu tulburări obstructive ale ventilației

Tulburările obstructive ale ventilației, sau sindromul obstructiv, sînt definite de creșterea rezistenței opuse curgerii aerului prin conducte aerifere îngustate. Creșterea rezistenței la flux provoacă perturbarea mecanismelor care participă la schimbul gazos în plămîni, iar tipul și intensitatea modificărilor funcționale induse depind de sediul îngustării (conducte mari sau mici), distribuția proceselor obstructive (numărul conductelor afectate), gradul îngustării lumenului (mărimea diminuării suprafeței de secțiune transversală a conductelor stenozate), caracterul reversibil ori ireversibil al îngustării. Astfel, tipul tulburărilor obstructive este diferit în stenozele laringo-traheale (perturbare predominantă a curgerii aerului în condiții de ventilație forțată), în bronhopneumopatia obstructivă cronică (predominanța distribuției neuniforme a ventilației și a raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$), sau în astmul bronșic (obstrucție variabilă), pentru a nu menționa decît afecțiunile mai importante din punct de vedere funcțional.

Stenozele laringo-traheale

Îngustarea laringelui ori a traheei poate fi provocată de procese care se dezvoltă endoluminal, mural sau extramural. Dintre procesele endoluminale, tumorile benigne ori maligne ale mucoasei care evoluează în lumen reprezintă cauza cea mai frecventă; o altă cauză sînt corpii străini. Procesele murale se împart, la rîndul lor, în funcţionale (paralizia coardelor vocale, dischinezia traheală hipotonică, laringospasmul etc.) şi anatomice (stenozele murale provocate de procese obstructive de origine inflamatorie — difterie, lues, tuberculoză, micoze —, tumorală, cicatriceală — secundare mai ales leziunilor provocate de intubaţia laringo-traheală cu canulă *à demeure*). În sfîrşit, grupa stenozelor extramurale, în care îngustarea lumenului căilor aerifere centrale poate avea la origine guşa endotoracică, adenopatia mediastinală tumorală sau anevrismul de aortă.

Pentru ca să apară semnele clinice şi funcţionale ale stenozei căilor aerifere centrale, lumenul acestora trebuie să fie redus considerabil: cercetări folosind stenoze externe (inspiraţie şi expiraţie printr-un orificiu de diferite diametre) au arătat că efectul îngustării se traduce prin diminuarea ventilaţiei maxime voluntare abia cînd diametrul orificiului coboară sub 13 mm. Această observaţie explică faptul că cele mai multe stenoze laringo-traheale sînt diagnosticate doar atunci cînd calibrul conductelor este foarte mult redus.

Perturbarea funcţională principală provocată de stenozele laringelui sau ale traheei interesează doar curgerea aerului, în timp ce schimburile gazoase aer-sînge nu sînt alterate decît cînd calibrul conductului stenozat este diminuat excesiv. Diminuarea fluxului de aer este — în general — mai aparentă în condiţii ventilatorii de vîrf (expiraţie şi inspiraţie forţate,) decît în ventilaţia spontană de repaus, care nu este modificată decît în stenozele foarte strînse. Efectele stenozelor laringo-traheale asupra curgerii aerului sînt condiţionate de gradul îngustării conductului, modificarea diametrului stenozei sub acţiunea variaţiilor de presiune din vecinătate şi în raport cu eventuale remanieri structurale ale pereţilor laringelui şi/sau ai traheei la nivelul stenozei, precum şi de variaţiile la care este supus calibrul căilor aerifere situate în aval faţă de stenoză în cursul ciclului ventilator.

La subiectul normal, glota îşi măreşte calibrul în inspiraţie şi se îngustează în expiraţie, diametrul traheei extratoracice suferă variaţii în sens invers, iar cel al porţiunii intratoracice a conductului se schimbă cu fazele ciclului ventilaţiei în acelaşi sens cu glota. Aceste modificări ciclice de calibru se datoresc diferenţelor de presiune transmurală: în inspiraţie calibrul traheei extratoracice diminuă, pentru că presiunea care apasă din afară asupra pereţilor ei (presiunea atmosferică) este mai mare decît cea care apasă din lumen asupra pereţilor, iar calibrul traheei intratoracice creşte, deoarece presiunea interioară este mai mare decît cea exterioară (presiunea alveolară); în expiraţie, variaţiile de presiune transmurală, şi, corolarul lor, variaţiile calibrului se modifică în sens invers.

Localizarea stenozei (extra- sau intratoracică) şi caracterul fix sau variabil al calibrului conductului stenozat au permis descrierea a trei tipuri de perturbări ale fluxului de aer, corespunzînd la trei tipuri de stenoză centrală: fixă, variabilă extratoracică şi variabilă intratoracică (tabelul XVII). Ele au fost studiate cu ajutorul buclelor flux-volum ($\dot{V}$:V), obţinute în cursul unui ciclu ventilator (inspiraţie şi expiraţie) maxim şi forţat (2).

TABELUL XVII

PARAMETRII VENTILATORI ÎN CELE 3 TIPURI DE STENOZE CENTRALE

CV (%)	VR (%)	CPT (%)	VEMS (%)	VIMS	VEMS/VIMS	VEMS/CV	Raw	PEFR	V̇Emx 50	PEFR/V̇Emx 50	PIFR	V̇Imx 50	
													Obstrucție fixă
4 850 (91,5)	2 310 (129)	7 160 (101)	2 160 (52,3)	2 390	0,9	44,6	3,4	3,2	1,6	2,0	3,2	1,5	Carcinom epidermoid traheal. Stenoză în 1/3 medie
4 800 (88,7)	2 280 (137)	7 080 (100)	3 670 (88,8)	4 530	0,81	76,4	1,7	7,7	3,6	2,1	9,4	4,8	După cobaltoterapie, dispariția procesului tumoral
													Obstrucție variabilă extratoracică
2 860 (67,2)	1 250 (74,4)	4 110 (69,3)	2 130 (69,5)	1 240	1,7	74,7	8,5						Epiteliom spinocelular laringian
													Obstrucție variabilă intratoracică
2 210 (82,5)	870 (116)	3 080 (89)	340 (16,4)	1 130	0,3	15,4	10,8	2,1	0,3	7,0	5,8	3,2	Chist hidatic mediastinal; stenoză subtotală a traheei prin compresie extrinsecă
1 970 (73,5)	930 (124)	2 900 (84)	1 880 (87,7)	1 820	1,03	97,4	5,4	6,5	2,5	2,6	7,0	3,8	După cura radicală a chistului, recalibrare a traheei

— Stenozele fixe sînt caracterizate prin reducerea debitelor instantanee maxime, atît inspiratorii, cît și expiratorii, iar pe bucla flux-volum, debitul inspirator maxim instantaneu de vîrf (PIFR) și debitul expirator maxim instantaneu de vîrf (PEFR) sînt „șterse", fiind înlocuite de platouri situate la valori de flux mai mici decît normal. Forma buclelor capătă un aspect tipic, aproape simetric (fig. 84). La originea acestor anomalii stau stenoze ale laringelui sau ale traheei, al căror calibru nu mai variază sub acțiunea forțelor transmurale ce acționează asupra lor în cursul ciclului ventilator (stenoze fixe) și sînt provocate de cele mai multe ori de cicatrice dispuse circumferențial. De vreme de calibrul conductului stenozat nu mai suferă variații, stenozele localizate extratoracic se comportă asemenea celor intratoracice. Același tip de deformare a buclei $\dot{V}$:V îl determină și procesele care provoacă reduceri foarte severe ale lumenului traheal (tumori endoluminale mari).

— Stenozele variabile, în care diametrul conductului afectat se modifică cu faza ciclului ventilator, se prezintă sub două tipuri:

a) stenoza variabilă extratoracică se caracterizează prin îngustarea conductului în cursul inspirației și, de aceea, provoacă alterarea numai a ramurii inspiratorii a buclei flux-volum: PIFR este foarte mult diminuat, dacă nu chiar șters, cea mai mare parte a CV este inspirată la debit jos și egal, curba $\dot{V}$:V inspiratorie este înlocuită aproape în întregime de un platou, în schimb, ramura expiratorie a buclei $\dot{V}$:V nu este modificată. De cele mai multe ori această anomalie este determinată de procese stenozante neneoplazice localizate în laringe;

b) stenoza variabilă intratoracică este caracterizată prin faptul că scurgerea aerului este împiedicată în faza expiratorie a ciclului ventilator, cînd presiunea intratoracică mare, realizată în expirația forțată, depășește presiunea endoluminală și provoacă reducerea calibrului diminuat anterior. Acest tip de stenoze alterează ramura expiratorie a buclei flux-volum:

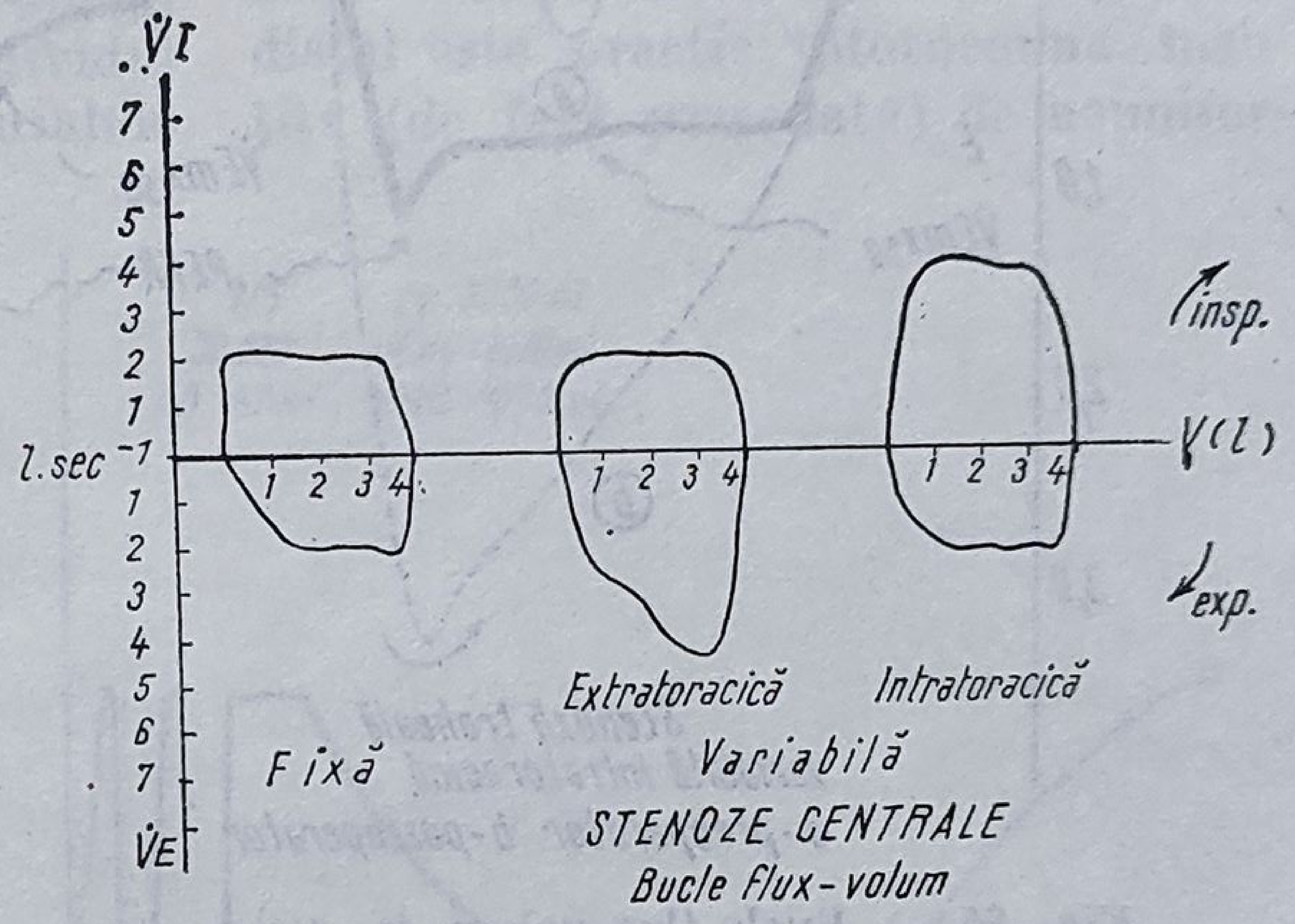


Fig. 84 — Bucle flux-volum în stenozele centrale

PEFR este foarte mult diminuat, evacuarea primei porțiuni a CV se face la un debit mic și practic constant; la volume pulmonare mari, apropiate de CPT, apare un platou expirator în locul vîrfului, care corespunde debitului maxim instantaneu de vîrf; acesta se continuă, în ultima parte a expirației, cu un traseu normal (fig. 85). O alterare asemănătoare a curbei $\dot{V}$:V expiratorie se întîlnește și în BPOC, dar în stenozele variabile intratoracice, la valori similare ale VEMS, PEFR diminuă mult mai mult decît la bolnavii cu BPOC. Dimpotrivă, scăderea debitelor instantanee la volume pulmonare mai mici de 50% CV este — proporțional — mai puțin marcată

și, în consecință, raportul PEFR/$\dot{V}$Emx 50 se situează în jurul a 2,0, valoare asemănătoare celei de la subiectul normal; la bolnavii cu BPOC, reducerea proporțional mai mică a expirației maxime și forțate să nu mai depindă de efortul muscular, ci să fie controlată de gradul îngustării de la nivelul traheei, în schimb, porțiunea terminală a buclei este indepen-

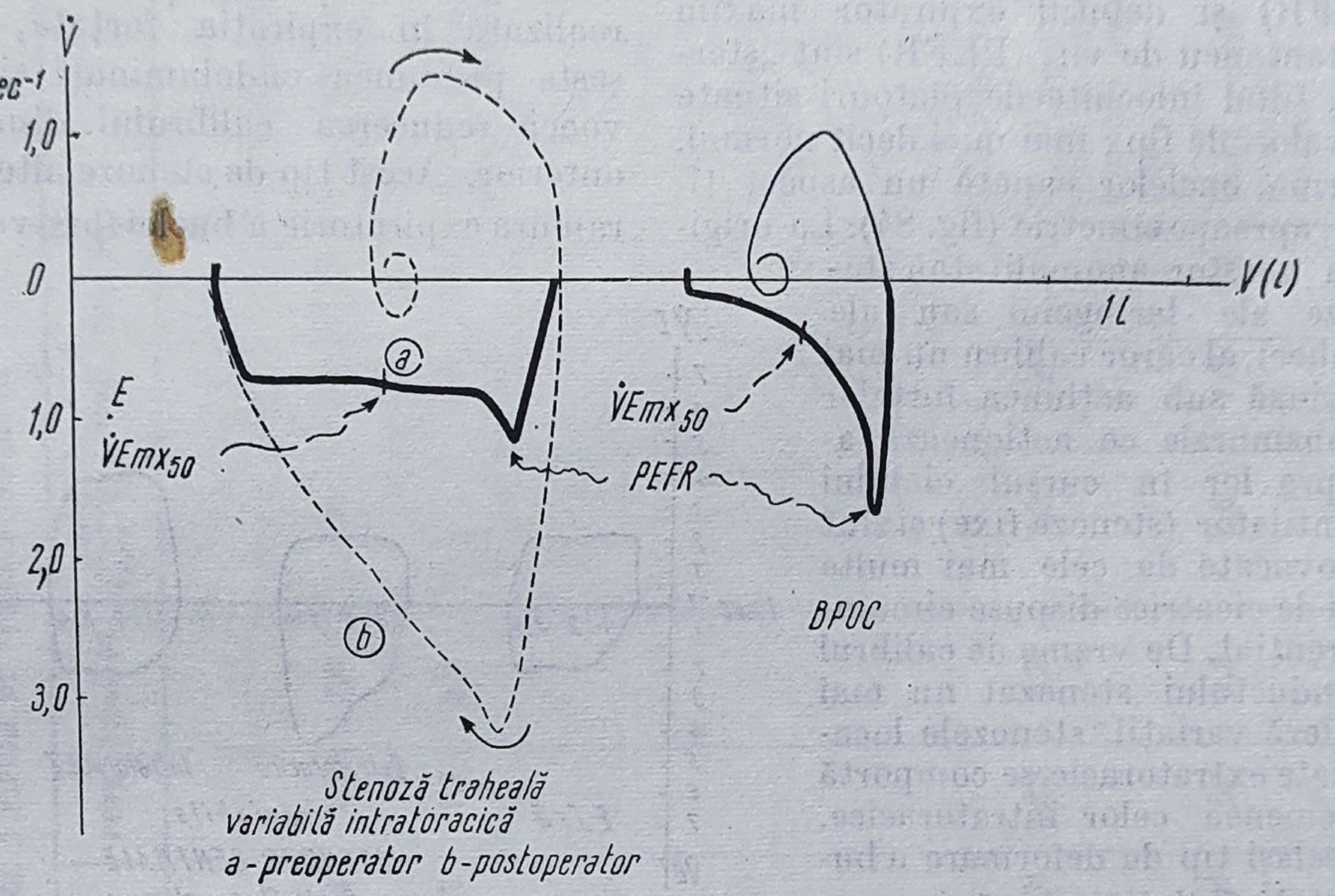


Fig. 85. — Bucle flux-volum în stenoza traheală variabilă intratoracică și în BPOC

PEFR și diminuarea foarte accentuată a $\dot{V}$Emx 50 face să crească mult raportul. La volume pulmonare mici, bolnavul cu stenoză variabilă intratoracică expiră cu debite maxime instantanee asemănătoare celor observate la subiectul normal și, ca urmare, porțiunea terminală a curbei $\dot{V}$:V expiratorie (mai ales ultimele 25% din CV) prezintă o pantă rapid descendentă, diferită de aspectul din BPOC, unde fluxul maxim instantaneu scade lent și continuu, imediat după ce PEFR a fost atins (1).

Forma buclei $\dot{V}$:V în stenozele variabile intratoracice se explică astfel: rezistența globală a căilor aerifere, crescută ca urmare a stenozei conductului central, face ca prima parte a dentă atît de efortul mușchilor ventilatori, cît și de rezistența din căile aerifere centrale. Aceasta sugerează că, la volume pulmonare mici fluxul de aer este limitat de aceleași forțe ca la subiectul normal, adică de compresiunea dinamică a căilor aerifere situate în aval de punctul de presiuni egale. În favoarea acestei explicații pledează observația efectuată la subiecți normali care executau expirații forțate prin orificii artificiale mici, la care s-au obținut curbe $\dot{V}$:V asemănătoare morfologic cu cele de la bolnavii cu stenoză variabilă intratoracică. La bolnavii cu BPOC, segmentul căilor aerifere supus compresiunii dinamice este mult mai întins (punctul de presiuni egale este mult mai apropiat de spațiile alveolare) și, ca urmare, de-

bitul expirator maxim instantaneu scade brusc, imediat după ce PEFR a fost atins şi diminuă apoi, continuu, pînă la sfîrşitul expiraţiei. Coexistenţa celor două afecţiuni face ca platoul să dispară şi curba $\dot{V}$:V să-şi piardă aspectul caracteristic.

Diminuarea debitelor maxime instantanee face să scadă de asemenea debitele medii (VIMS şi VEMS). Stenozele fixe reduc în aceeaşi măsură VIMS şi VEMS şi, de aceea, raportul dintre ele rămîne 0,8, ca la individul normal (fig. 86); stenozele variabile extratoracice diminuă doar VIMS (obstrucţia este activă în faza inspiratorie a ciclului), pe cînd cele intratoracice provoacă numai reducerea VEMS, la fel ca în BPOC. Pentru diagnosticul stenozelor centrale, VIMS şi VEMS sînt mai puţin sensibile decît debitele maxime instantanee; în plus, stenozele variabile intratoracice impun pentru diferenţierea de BPOC efectuarea testelor derivate din bucla flux-volum (1).

Rezistenţa globală la flux (rezistenţa opusă de întreg arborele traheo-bronşic), măsurată în repaus, nu a fost găsită crescută decît în unele cazuri de stenoză centrală şi nu în toate, cum era de aşteptat(1). De vreme ce aproximativ jumătate din mărimea rezistenţei globale la flux ia naştere în căile aerifere superioare, stenoza acestora ar trebui să determine creşterea Raw, dar acest test nu s-a dovedit util în diagnosticul stenozelor laringo-traheale, mai ales că Raw creşte şi în sindromul obstructiv distal. O altă anomalie, întîlnită rareori, este creşterea volumului rezidual. O valoare informaţională importantă pentru diagnosticul stenozelor centrale are distribuţia uniformă a aerului inspirat în plămîni, care diferenţiază obstrucţia conductelor centrale de cea a conductelor periferice, în care tulburările de distribuţie sînt constante. O distribuţie normală a ventilaţiei, asociată cu o valoare mult diminuată a VEMS, este un indiciu important de stenoză centrală, pentru că scăderea VEMS în sindromul obstructiv distal este practic întotdeauna însoţită (de fapt precedată) de neuniformitatea distribuţiei aerului. Tulburările de distribuţie sînt prezente şi atunci cînd stenoza centrală se asociază cu BPOC.

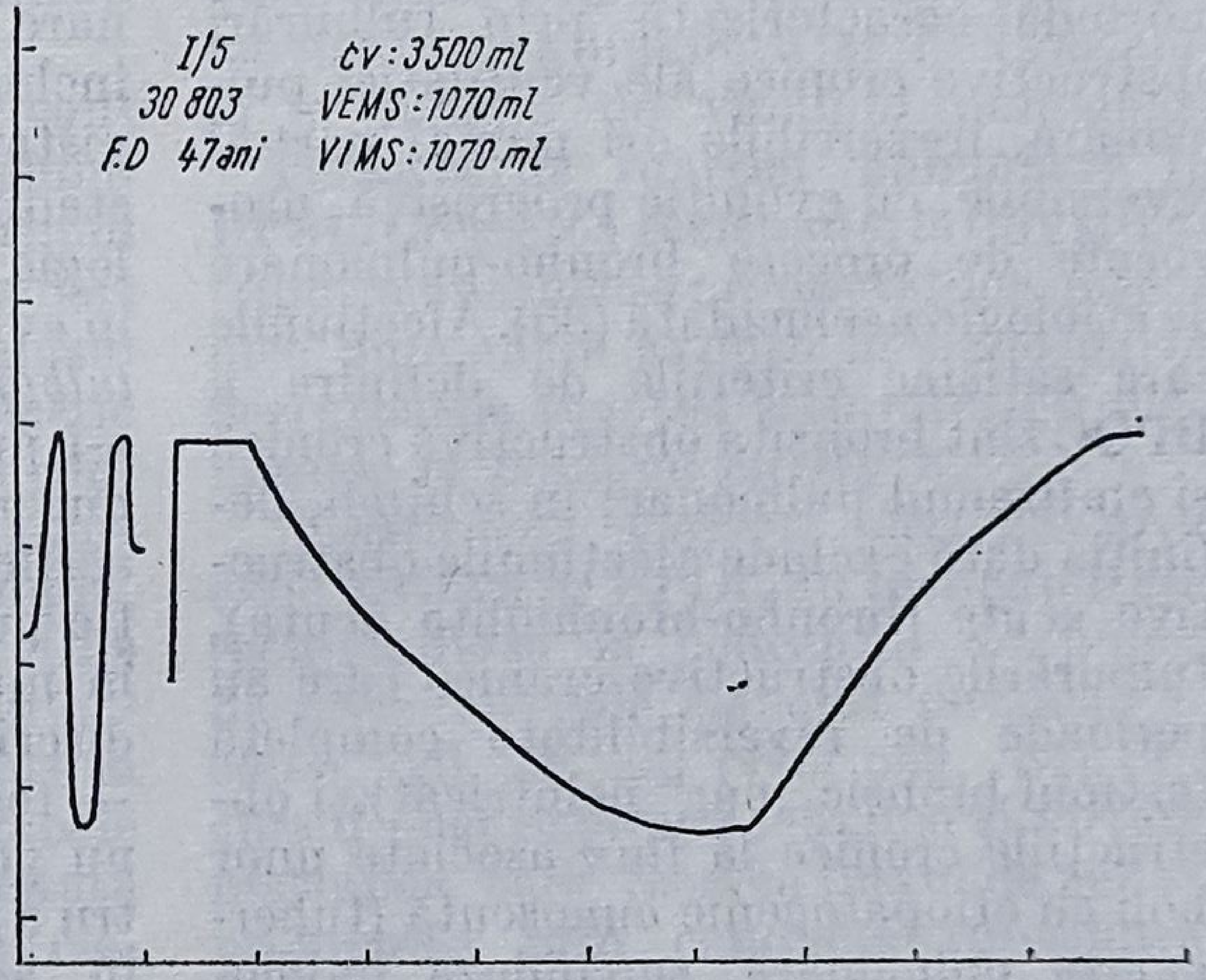


Fig. 86 — Spirograma unui ciclu ventilator maxim şi forţat într-un caz de stenoză centrală fixă

Diminuarea debitelor instantanee maxime sau a VIMS şi VEMS nu corelează cu gradul îngustării conductului central, diminuarea severă a calibrului traheei putîndu-se însoţi de un VEMS de peste 2 l.

În practică, diagnosticul de probabilitate de stenoză laringo-traheală se pune pe baza distorsiunilor bu-

clei $\dot{V}$:V, înregistrată în condiții de ventilație maximă și forțată, decelate la bolnavi cu dispnee inexplicabilă sau cu tuse rebelă la tratament; diagnosticul trebuie, însă, confirmat prin laringo- sau traheoscopie (1).

Bibliografie selectivă

1. DUȚU, ȘT., MANGIULEA, V. — *Pneumoftiziologia (Buc.)*, 1976, 3, 153.
2. MILLER, R. D., HYATT, R. E. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1973, 100, 3, 475.

Bronhopneumopatia obstructivă cronică

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) desemnează condiția morbidă caracterizată prin tulburări obstructive cronice ale ventilației pulmonare, ireversibile ori numai parțial reversibile, cu evoluție progresivă, provocate de procese bronho-pulmonare de etiologie neelucidată (35). Afecțiunile care satisfac criteriile de definire a BPOC sînt bronșita obstructivă cronică și emfizemul pulmonar; în schimb, definiția dată exclude afecțiunile obstructive acute (bronho-bronhiolita acută), tulburările obstructive cronice care au perioade de reversibilitate completă (astmul bronșic „pur" neintricat) și obstrucțiile cronice la flux asociate unor boli cu etiopatogenie cunoscută (tuberculoza pulmonară, sarcoidoza pulmonară, pneumoconiozele, cancerul bronho-pulmonar, stenozele căilor aerifere superioare, psihonevrozele).

Denumirea de bronhopneumopatie obstructivă cronică nu se substituie în clinică diagnosticelor de bronșită obstructivă cronică și de emfizem pulmonar, ci este folosită pentru a eticheta cazurile în care nu este posibilă discriminarea între cele două boli. În perioadele de stare și în stadiile avansate (în care bolnavul consultă spontan medicul), bronșita și emfizemul de cele mai multe ori coexistă și sînt atît de strîns intricate, încît — în stadiul actual al cunoștințelor — este practic imposibil de evaluat contribuția separată a fiecăreia dintre ele la tabloul clinico-funcțional actual. În stadiile precoce — surprinse de obicei cu ocazia examinărilor epidemiologice în masă —, discriminarea este de asemenea inoperantă, pentru că testele funcționale pulmonare (VEMS, $\dot{V}$Emx 50, „volumul de închidere") cu ajutorul cărora sînt depistate cele două boli (care în aceste stadii nu au un tablou clinic ori radiologic bine definit) nu fac decît să pună în evidență anomalia comună, care este *tulburarea obstructivă a ventilației*, fără a-i putea discerne mecanismul de producere (îngustarea intrinsecă a căilor aerifere sau diminuarea recului elastic pulmonar). Pe de altă parte testele în măsură să procure informații utile discriminării emfizemului de bronșită — testele de elasticitate pulmonară — nu posedă sensibilitatea necesară pentru a putea depista emfizemul pulmonar în aceste stadii, variațiile valorilor normale înscriindu-se între limite mult prea largi pentru a permite o separare netă a normalului de patologic atunci cînd leziunea specifică emfizemului (ruptura septurilor alveolare) se află într-un stadiu incipient. BPOC apare deci ca un sindrom definit de o perturbare funcțională pulmonară: obstrucția la fluxul de aer.

Mecanismele de producere a obstrucției la fluxul de aer în BPOC pot fi următoarele (32, 33):

— îngustarea intrinsecă a căilor aerifere prin: îngroșarea pereților prin edem inflamator al mucoasei bronșice, remanierea fibroasă a pereților generatoare de modificări ale geometriei bronșice;

— ocluzia prin secreţii bronşice, care în conducte cu diametru mic tind să producă dopuri ce pot suprima complet lumenul canalului; mucusul secretat de celulele caliciforme (al căror număr creşte prin hiperplazia şi metaplazia induse de factorii cauzali ai bronşitei) în căile aerifere mici ar înlocui surfactantul de la suprafaţa epiteliului bronşic, favorizînd colabarea acestor conducte în expiraţie, deoarece dispariţia surfactantului lasă jocul liber tensiunii superficiale care tinde să colabeze bronhiolele;

— îngustarea prin contracţia muşchiului bronşic, provocată pe cale reflexă sau umorală;

— îngustarea căilor aerifere în condiţii statice prin diminuarea reculului elastic pulmonar, ca urmare în primul rînd, a distrugerii de pereţi alveolari ca în emfizem (12,18); alt mecanism posibil ar fi relaxarea ţesutului elastic pulmonar consecutiv expunerii lui continue la o presiune de distensie anormal de mare, cum ar fi de exemplu, presiunea intraalveolară din spaţiile tributare unor canale stenozate, în care îngreunarea expiraţiei a condus la acumulare excesivă de aer. În ambele condiţii diminuă tracţiunea exercitată asupra perimetrului conductului de elementele tisulare elastice care se inseră radiar pe pereţii lui, favorizînd stenoza;

— îngustarea dinamică anormal de mare a căilor aerifere în cursul expiraţiei forţate, ca urmare a diminuării reculului elastic pulmonar (12) şi a creşterii tendinţei la colabare a căilor aerifere datorită atrofiei peretelui bronşic; aceasta din urmă ar fi cauza principală a colabării dinamice a căilor aerifere, iar pierderea reculului elastic al parenchimului ar potenţa colapsul, intensificînd efectul obstructiv.

Mecanismele menţionate pot acţiona izolat, dar de cele mai multe ori efectele lor se intrică şi nu se poate preciza participarea fiecăruia la geneza obstrucţiei la fluxul de aer.

Sediul obstrucţiei la fluxul de aer (14):

— în căile aerifere periferice, bronhii mici şi bronhiole, obstrucţia se produce, în principal, prin îngustare intrinsecă şi ocluzie prin secreţii bronşice, la care se adaugă constricţia muşchiului neted bronşic şi diminuarea reculului elastic pulmonar; la acest nivel rezistenţa la flux este crescută atît în inspiraţie, cît şi în expiraţie şi nu se modifică semnificativ cu volumul pulmonar;

— în căile aerifere centrale, bronhii cu diametrul mai mare, obstrucţia la flux se produce prin îngustare dinamică anormal de mare, rezistenţa la flux la acest nivel crescînd numai în expiraţie (cînd are loc îngustarea dinamică) şi fiind variabilă în funcţie de volumul pulmonar.

Perturbările funcţiei pulmonare în BPOC. Creşterea rezistenţei la flux şi distribuţia anarhică a proprietăţilor mecanice pulmonare explică în bună parte perturbările funcţiei respiratorii a plămînilor la bolnavii cu BPOC.

Modificările curgerii aerului prin căile aerifere în BPOC au fost explicate recurgîndu-se la conceptul de punct de presiuni egale elaborat de Mead şi colab. (20, 21, 23) (vezi pag. 84). În cursul unei expiraţii maxime şi forţate presiunea care face ca fluxul de aer să progreseze prin conducte (presiunea motrice) diminuă de la nivelul spaţiilor alveolare la gură: la capătul alveolar al conductelor, presiunea în interior este egală cu presiunea alveolară [care depăşeşte presiunea barometrică cu mărimea presiunii pleurale + presiunea de retracţie elastică (Ppl + Pel)], pe cînd în trahee este apropiată de presiunea barometrică. Pierderea de presiune de-a lungul căilor parcurse de fluxul de aer depinde de rezistenţa pe care acestea o opun la curgerea aerului. În acelaşi timp, presiunea pleurală apasă dinafară pe pereţii conductelor şi se exercită în mod egal asupra tuturor căilor aerifere intratoracice, ca de altfel şi asupra spaţiilor alveolare, la nivelul cărora este mai mică decît presiunea al-

veolară cu mărimea presiunii de retracţie elastică (Pel). Rezultă, deci, că spre capătul alveolar al căilor aerifere presiunea interioară este mai mare decît cea care se exercită din exterior, pe cînd către capătul traheal presiunea exterioară depăşeşte pe cea interioară. La un anumit nivel de-a lungul căilor aerifere cele două presiuni sînt egale — punctul de presiuni egale (PPE); el împarte căile aerifere în două segmente: unul periferic, de la alveole la PPE şi altul central, de la PPE la gură.

În segmentul periferic, presiunea motrice este reprezentată de diferenţa dintre presiunea alveolară şi cea pleurală, această diferenţă fiind tocmai presiunea de retracţie elastică sau reculul elastic al plămînilor (PelP). La fiecare volum pulmonar (25, 50, 75%CV) corespunde o anumită PelP. În condiţii de expiraţie forţată, la volume pulmonare mai mici de 75%CV, debitul instantaneu maxim, odată atins, rămîne constant oricît ar creşte efortul muşchilor expiratori. Deoarece presiunea şi fluxul realizate sînt constante, rezultă că şi rezistenţa opusă de segmentul periferic al căilor aerifere este constantă. Aceasta este rezistenţa periferică (R perif) şi poate fi calculată, dacă se cunoaşte presiunea elastică corespunzătoare unui volum pulmonar dat (măsurată pe curba volum-presiune elastică) şi debitul expirator instantaneu maxim obţinut la acelaşi volum pulmonar (măsurat pe curba flux-volum obţinută în expiraţie maximă forţată):

$$R\ perif = Pel/\dot{V}Emx.$$

În practică, se calculează R perif la un volum pulmonar de 50%CV, valoarea obţinută aproximînd rezistenţa întîmpinată de fluxul de aer în căile aerifere mici (valoarea normală este de ordinul a 1,0 cm $H_2O \cdot l^{-1} \cdot s^{-1}$).

Pentru a calcula debitul expirator instantaneu maxim, ecuaţia de mai sus poate fi transcrisă astfel:

$$\dot{V}Emx = Pel/R\ perif.$$

Din această formulă reiese că debitul expirator instantaneu maxim atins la un volum pulmonar dat (în gama de volume la care V̇Emx este independent de efortul muşchilor ventilatori) depinde de reculul elastic pulmonar (presiunea motrice) şi de rezistenţa la flux a segmentului periferic.

În segmentul central al căilor aerifere, presiunea exterioară (Ppl) fiind mai mare, conductele tind să colabeze. La un anumit nivel al segmentului central, deci în aval faţă de PPE, presiunea pleurală depăşeşte destul de mult presiunea interioară pentru a determina îngustarea conductului; compresiunea dinamică intervine deci ca al treilea factor de limitare a fluxului maxim (26).

În BPOC creşterea rezistenţei la flux în căile aerifere mici, accentuînd fenomenele de frecare, face să crească pierderea de presiune de-a lungul conductelor, ceea ce are drept efect deplasarea PPE către capătul lor alveolar; ca urmare, segmentul central se alungeşte şi compresiunea dinamică se exercită pe o întindere mai mare decît normal şi totodată este mai intensă, pentru că presiunea pleurală este mai ridicată. Alungirea sectorului central şi intensificarea compresiunii dinamice măresc rezistenţa opusă de conductele aerifere centrale. În consecinţă, pe de o parte, creşterea debitului expirator instantaneu la volume pulmonare mai mici de 75%CV va fi frenată mai mult decît la normal (V̇Emx corespunzătoare acestor volume vor fi mai mici), pe de altă parte, compresiunea sectorului central se produce şi la volume pulmonare mai mari de 75%CV, curînd după ce a fost atins fluxul maxim de vîrf (PEFR), V̇Emx devenind independent faţă de contracţia muşchilor ventilatori la volume pulmonare mai apropiate de CPT decît la normali.

Perturbările funcţionale menţionate se traduc prin următoarele modificări ale curbelor izovolum-presiune-flux şi flux-volum (11), obţinute în condiţii

de expirație forțată la bolnavii cu BPOC:

— V̇Emx este mai mic decît normal la toate volumele pulmonare, ca efect al creșterii rezistenței la flux în sectorul periferic; în formele avansate ale BPOC diminuă și PEFR;

— curbele presiune-flux la izovolum înscriu un platou (fluxul rămîne constant, deși presiunea continuă să crească) și la volume pulmonare mari; în formele avansate de BPOC asociate cu hiperinflație marcată platoul apare uneori la volume pulmonare mai mari decît valoarea teoretică a CPT (de exemplu la 120%CPT, ca în fig. 87). Așa dar, V̇Emx devine independent de efortul muscular la volume pulmonare mult mai mari decît la subiectul normal, aceasta fiind o consecință a alungirii sectorului central comprimabil;

— V̇Emx diminuă rapid după ce PEFR a fost atins și, ca urmare, curba flux-volum descrie o convexitate spre axa volumelor, în locul concavității obținute la subiecții normali (mai ales la cei tineri) (fig. 88). Alterarea formei curbei este atribuită instalării precoce a compresiunii dinamice în căile aerifere centrale, la producerea căreia participă, pe lîngă creșterea R perif, mărirea Ppl și, posibil, accentuarea tendinței la colabare a căilor centrale, ca urmare a diminuării reculului elastic

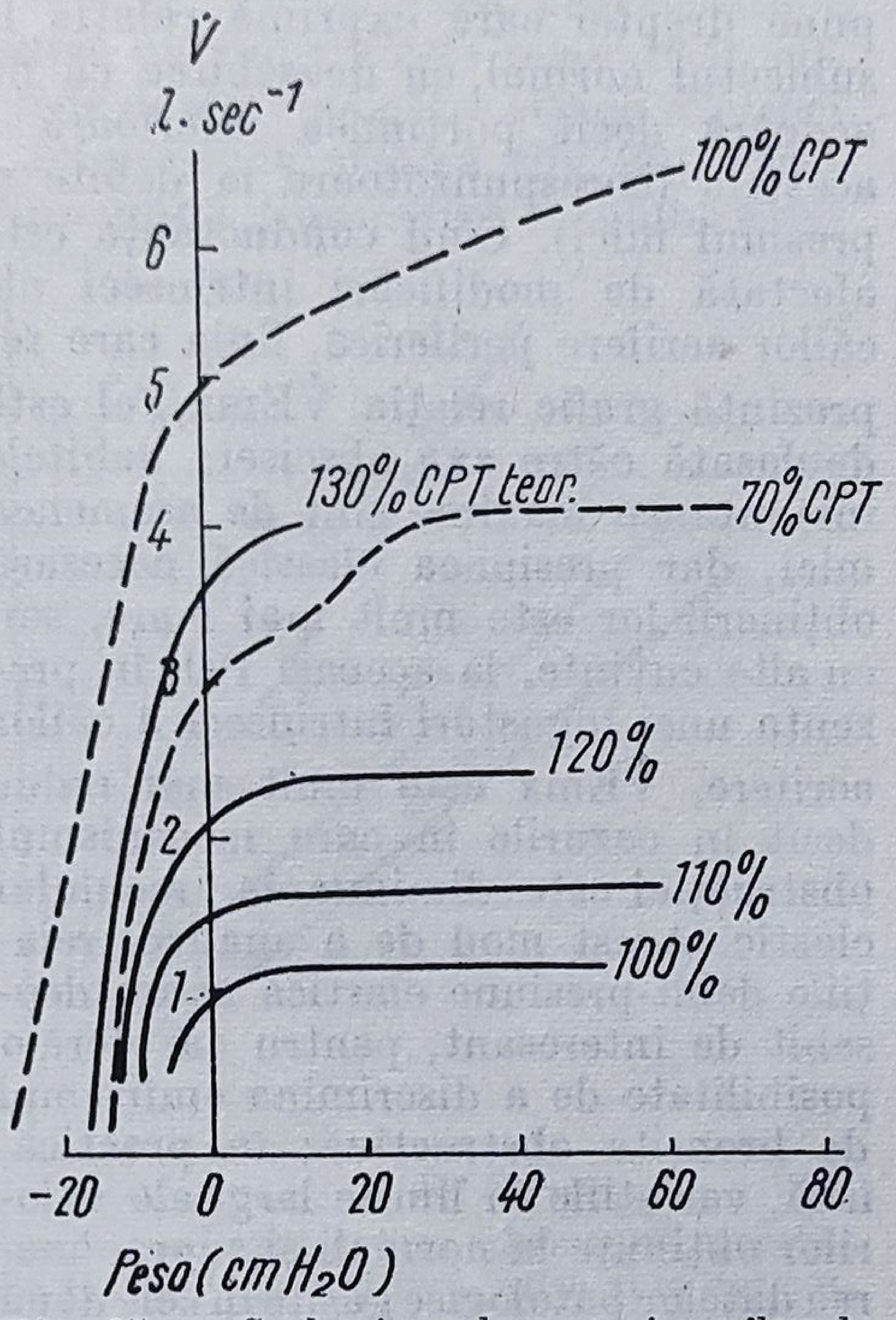


Fig. 87 — Curbe izovolum-presiune-flux la un bolnav cu BPOC. În linii discontinue, curbe IVPF înregistrate la normal.

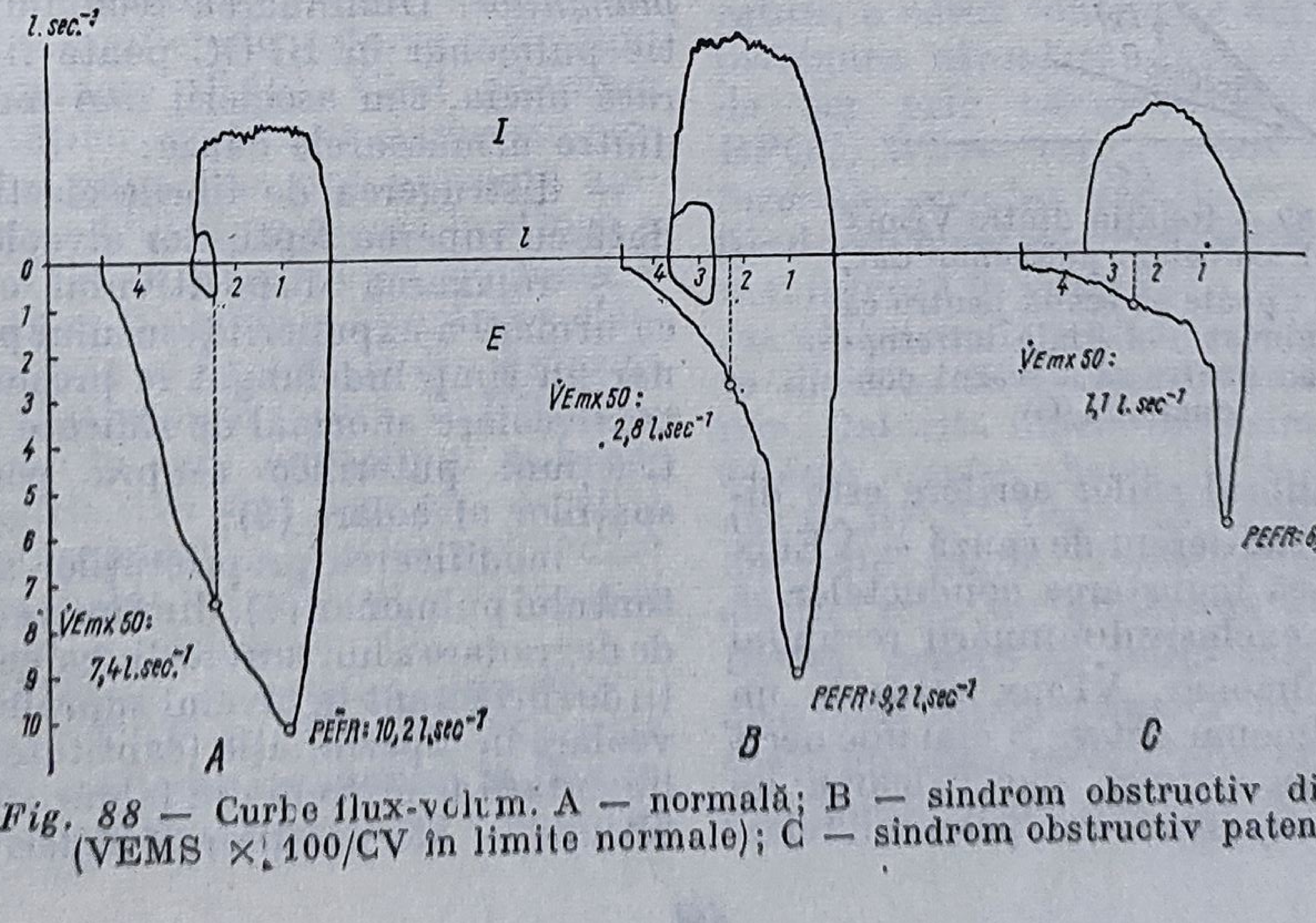


Fig. 88 — Curbe flux-volum. A — normală; B — sindrom obstructiv discret (VEMS × 100/CV în limite normale); C — sindrom obstructiv patent.

pulmonar, sau — mai probabil — a atrofiei pereţilor bronşici.

Aceleaşi mecanisme modifică şi expirograma forţată, pe care VEMS apare diminuat, dar acest indice este mai puţin sensibil la obstrucţia la flux decît testele derivate din bucla flux-volum (scăderea VEMS apare mai tîrziu decît, de exemplu, diminuarea $\dot{V}$Emx 50).

Relaţia dintre presiunea de retracţie elastică şi debitul expirator instantaneu maxim atins în condiţii de platou (R perif = Pel/$\dot{V}$Emx) permite deducţii interesante privind rolul ce revine diminuării reculului elastic pulmonar ori alterărilor intrinseci ale căilor aerifere în creşterea rezistenţei la flux (18,23). Înlocuind în formula de mai sus rezistenţa periferică prin reciproca ei, conductanţa căilor aerifere periferice (G perif), se obţine relaţia:

$$G\ perif = \dot{V}Emx/Pel$$

reprezentată grafic în fig. 89.

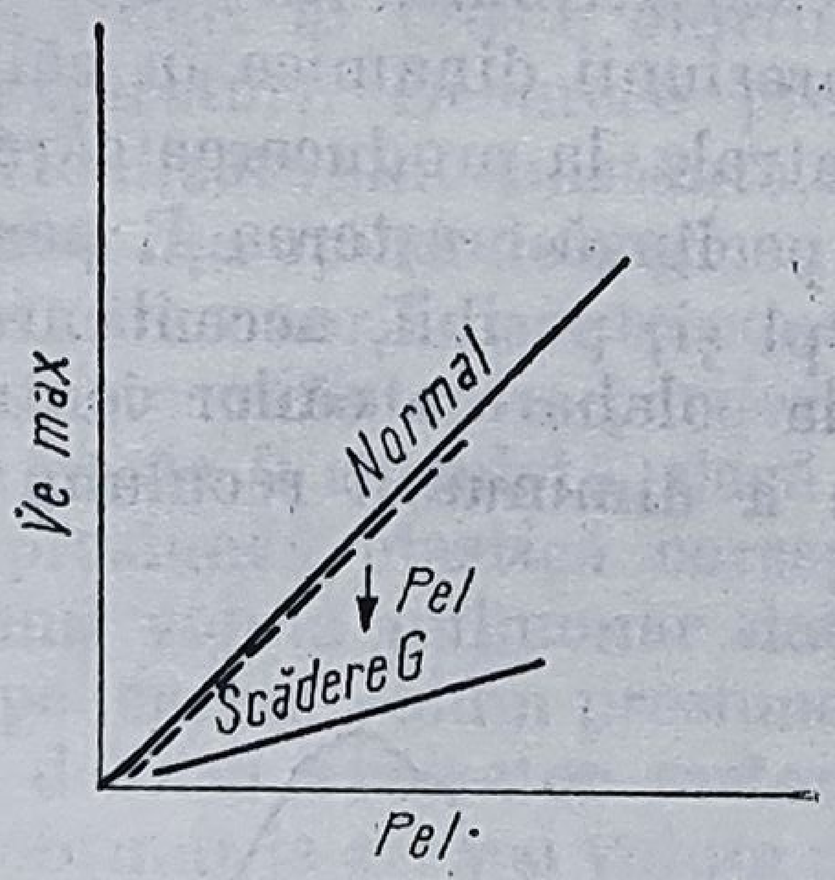


Fig. 89 — Relaţia dintre $\dot{V}$Emx şi Pel. La volum pulmonar dat, $\dot{V}$Emx poate să scadă pentru că a diminuat Pel (linia întreruptă) sau pentru că a scăzut conductanţa (G).

Cînd calibrul căilor aerifere este diminuat — indiferent de cauză — $\dot{V}$Emx scade. Dacă îngustarea conductelor se datoreşte exclusiv diminuării reculului elastic pulmonar, $\dot{V}$Emx atins la un volum pulmonar dat va fi mai mic decît la subiectul normal, dar valoarea lui va fi corespunzătoare presiunii elastice existente la volumul respectiv şi raportul $\dot{V}$Emx/Pel va fi în limite normale. În fig. 89 expresia grafică a relaţiei obţinute la emfizematoşi se suprapune dreptei care exprimă relaţia la subiectul normal, cu deosebirea că nu acoperă decît porţiunea inferioară a acesteia (corespunzătoare la debite şi presiuni mici). Cînd conductanţa este afectată de modificări intrinseci ale căilor aerifere periferice, linia care reprezintă grafic relaţia $\dot{V}$Emx/Pel este deplasată către axa abscisei; debitele instantanee maxime sînt de asemenea mici, dar presiunea elastică necesară obţinerii lor este mult mai mare, sau cu alte cuvinte, la aceeaşi Pel, în prezenţa unei îngustări intrinseci a căilor aerifere, $\dot{V}$Emx este mult mai redus decît în cazurile în care mecanismul obstrucţiei este diminuarea reculului elastic. Acest mod de a analiza relaţiile debit-presiune elastică apare deosebit de interesant, pentru că oferă o posibilitate de a discrimina emfizemul de bronşita obstructivă; în practică, însă, variaţiile în limite largi ale valorilor obţinute la normali şi suprapunerea datelor patologice găsite în cele două condiţii îi reduc mult aplicabilitatea.

Alterarea proprietăţilor elastice ale plămînilor. Diminuarea reculului elastic pulmonar în BPOC poate fi datorată uneia, sau asocierii mai multora, dintre următoarele cauze:

— distrugerea de fibrile elastice, odată cu ruperea septurilor alveolare;

— relaxarea dispozitivului elastic, ca urmare a expunerii ţesutului pulmonar un timp îndelungat la presiuni intraalveolare anormal de ridicate sau la tracţiuni puternice asupra pereţilor spaţiilor alveolare (4);

— modificarea proprietăţilor surfactantului pulmonar (4), diminuarea ratei de degradare a lui, sau creşterea cantităţii de surfactant la nivelul suprafeţei alveolare în hiperinflaţie (cantitatea suplimentară ar proveni din faldurile-acum întinse — ale pereţilor alveolari).

Primele două mecanisme par să fie cele care determină diminuarea presiunii de retracţie elastică a plămînilor la bolnavii cu BPOC la toate volumele pulmonare. Perturbarea proprietăţilor elastice pulmonare este relevată în clinică de deplasarea către stînga a curbei volum-presiune statică (fig. 90), ceea ce înseamnă diminuarea reculului elastic la toate volumele pulmonare, precum şi de creşterea pantei curbei V:P statică, semnificînd creşterea complianţei pulmonare (9,10). Cînd alterarea proprietăţilor elastice se datoreşte emfizemului pulmonar sînt prezente ambele semne (30). Deplasarea la stînga a curbei V:P cu menţinerea normală a pantei ei ar fi expresia alterărilor elastice din astmul bronşic şi din bronşita obstructivă cronică severă. În BPOC — sindromul în care emfizemul şi bronşita obstructivă sînt asociate — alterarea proprietăţilor elastice pulmonare este, probabil, rezultatul intervenţiei mai multor mecanisme (9).

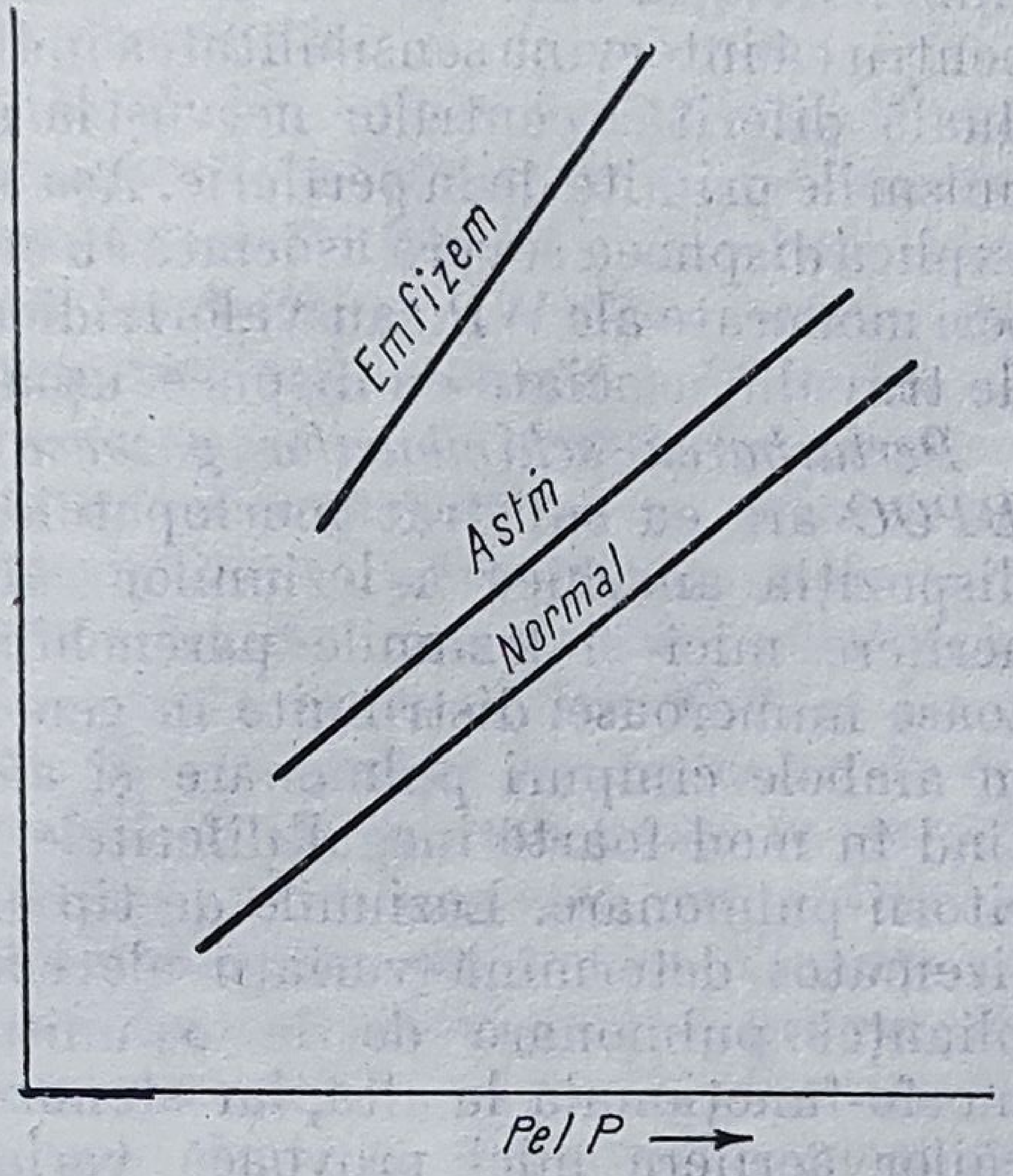


Fig. 90 — Reprezentare schematică a curbei V : P statice în emfizem, astm şi la normal.

Modificarea volumului pulmonar (creşterea CRF şi VR) întovărăşeşte frecvent creşterea rezistenţei la flux în căile aerifere mici. Creşterea volumului pulmonar constituie — pînă la un punct — o adaptare la condiţiile ventilatorii impuse de stenoza bronhobronhiolară, deoarece măreşte alungirea fibrelor elastice din pereţii alveolari şi, în consecinţă, sporeşte reculul elastic. Creşterea Pel înseamnă mărirea presiunii motrice a fluxului de aer şi, deci, posibilitatea de a înfrînge rezistenţa crescută la flux. În BPOC creşterea CRF este datorată deseori atît măririi rezistenţei la flux, cît şi diminuării reculului elastic pulmonar.

Creşterea travaliului ventilator în BPOC se face pe seama măririi atît a travaliului pulmonar rezistiv (WPres), cît şi a componentei elastice (WPel). Creşterea WPres este rezultatul măririi rezistenţei la flux: pentru a realiza ventilaţia/minut cerută de nivelul metabolic al organismului este necesară o presiune motrice mai mare şi de aceea muşchii inspiratori se contractă mai puternic şi provoacă o mai amplă distensie a alveolelor; energia elastică suplimentară acumulată în pereţii lor se va restitui — după încetarea contracţiei musculare — sub forma de recul elastic sporit, care va exercita o presiune mai mare asupra aerului din spaţiile alveolare. Cînd stenoza este marcată, intră în acţiune şi muşchii expiratori, a căror contracţie augmentează presiunea alveolară, favorizînd fluxul de aer prin canalele obstruate. În BPOC, WPres este crescut în ambele faze ale ciclului ventilator, creşterea fiind mai marcată în expiraţie şi cu atît mai intensă în cazurile în care îngustarea căilor aerifere periferice se datoreşte diminuării reculului elastic pulmonar. Datorită hiperventilaţiei, care însoţeşte practic obstrucţia la fluxul de aer în BPOC, travaliul ventilator global este mărit. Travaliul ventilator elastic este de asemenea crescut în BPOC, pentru că aerul inspirat este distribuit într-un număr mai mic de spaţii alveolare (cele deservite de canale mai puţin obstruate sau libere), care

se expansionează mai mult decît normal. Amplificarea expansiunii se face însă împotriva unei presiuni elastice sporite în pereţii alveolari, pentru a cărei înfrîngere este necesară efectuarea unui travaliu suplimentar de către muşchii inspiratori. La augmentarea WPel contribuie şi creşterea frecvenţei ventilaţiei.

Creşterea lucrului mecanic ventilator global necesită mărirea consumului de O_2 al muşchilor ventilatori şi ca urmare creşte costul de O_2 al ventilaţiei, care, în formele severe de BPOC la o ventilaţie/minut de 10 l poate atinge valori egale celor întîlnite la subiectul normal pentru o ventilaţie de 100 $l.min^{-1}$. Rezultă că nivelul critic al ventilaţiei/minut, de la care aportul de O_2 al fiecărui litru de aer ventilat în plus este consumat integral de muşchii ventilatori în loc să fie pus la dispoziţia metabolismului general, este foarte coborît, uneori fiind aproape de valoarea ventilaţiei de repaus. În această condiţie o nevoie suplimentară de O_2 va fi acoperită nu prin creşterea ventilaţiei/minut, ci printr-o mai mare spoliere a sîngelui de O_2, rezultînd accentuarea hipoxemiei şi apariţia sau agravarea hipercapniei. Creşterea excesivă a costului de O_2 al ventilaţiei este o cauză de instalare a hipoventilaţiei alveolare. Cît timp nevoile energetice se înscriu în limitele ce pot fi satisfăcute mărind eliberarea de O_2 la ţesuturi prin intervenţia mecanismelor indirecte (devierea la stînga a curbei de disociere a hemoglobinei, mărirea diferenţei arterio-venoase, creşterea debitului sanguin la nivelul organelor active), Pao_2 şi $Paco_2$ se menţin remarcabil de constante, deşi la valori net diferite de normal, organismul realizînd homeostazia gazelor sanguine la un alt nivel. În această condiţie, hipoventilaţia globală apare ca un mecanism compensator, oxigenul necesar unei creşteri moderate a activităţii fizice fiind procurat cu menţinerea consumului de O_2 al muşchilor ventilatori la un nivel subcritic. Dincolo de anumite limite, mecanismul de compensare se transformă însă într-o cauză de insuficienţă respiratorie.

Creşterea travaliului pulmonar corelează cel mai bine dintre toate perturbările funcţionale provocate de BPOC cu dispneea, simptomul care domină tabloul clinic în această afecţiune. Relaţia este însă destul de laxă, pentru că intervine sensibilitatea individuală diferită a centrilor nervoşi la impulsurile primite de la periferie. Aşa s-ar explica dispneea severă asociată cu creşteri moderate ale WP sau valori ridicate de travaliu asociate cu dispnee uşoară.

Perturbarea schimburilor gazoase în BPOC are ca substrat morfopatologic dispoziţia anarhică a leziunilor căilor aerifere mici şi leziunile parenchimatoase numeroase, distribuite în general în ambele cîmpuri pulmonare şi afectînd în mod foarte inegal diferitele teritorii pulmonare. Leziunile de tip emfizematos determină variaţii ale complianţei pulmonare de la o unitate morfo-funcţională la alta, iar stenozele căilor aerifere mici provoacă variaţii ale rezistenţei la flux, cu atît mai ample cu cît leziunile afectează conducte situate mai aproape de spaţiile alveolare. Variaţiile complianţei şi ale rezistenţei la flux au drept consecinţă variaţii pe plajă largă a constantelor mecanice de timp ale diferitelor unităţi pulmonare, iar distribuţia neuniformă a acestora conduce la neuniformitatea expansiunii spaţiilor alveolare în inspiraţie şi la apariţia aerului pendulant, avînd drept rezultat distribuţia inegală a ventilaţiei. Neuniformitatea constantelor mecanice de timp este relevată în clinică de dependenţa complianţei de frecvenţa ventilaţiei, care apare indiferent dacă produsul rezistenţă $\times$ complianţă creşte prin mărirea rezistenţei la flux sau a complianţei pulmonare; testul funcţional nu permite deci discriminarea emfizemului (complianţă crescută) de bronşita cronică obstructivă (re-

zistență periferică mare). Neuniformitatea distribuției aerului inspirat în BPOC (1) este semnalată constant atît de testele care folosesc tehnica expirației unice (indicele de azot al expirației unice, spălarea ^{133}Xe), cît și de testele care aplică tehnica respirațiilor multiple (timpul de amestec intrapulmonar al heliului, rerespirația în amestec gazos cu ^{133}Xe).

Un alt mecanism care perturbă uniformitatea distribuției ventilației este stratificarea gazoasă; datorită alungirii drumului pe care trebuie să-l parcurgă moleculele de gaz pînă la alveole, în emfizemul centrolobular cu hiperinflație severă amestecul gazos nu se mai omogenizează. Diversitatea mare a caracteristicilor funcționale ale teritoriilor pulmonare în BPOC face foarte complicată analiza fenomenelor de distribuție și de schimb gazos în această afecțiune. Introducerea conceptului de compartimente pulmonare dispuse paralel (spațiile alveolare sînt grupate într-un compartiment rapid, bine ventilat și unul lent, cu distribuție anormală) reprezintă o încercare de a simplifica abordarea procesului. În BPOC, compartimentul lent poate atinge un volum considerabil (3, 13).

Distrugerea pereților alveolari în emfizem afectează uniformitatea distribuției perfuziei, care este perturbată și de vasoconstricția provocată de hipoxia alveolară. Aceasta din urmă devine mecanismul principal de producere a neuniformității în forma bronșitică a BPOC.

Distribuția neuniformă a ventilației și a perfuziei determină inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ în plămînii bolnavilor cu BPOC (17, 18). Numărul mare al unităților cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ superior sau inferior valorii ideale (0,8) face ca explorarea globală a funcției să semnaleze, deopotrivă, creșterea ventilației spațiului mort și a amestecului venos. Creșterea acestuia din urmă determină cea mai mare parte a gradientului alveolo-arterial în BPOC, restul fiind atribuit șuntului anatomic, care de altfel este foarte redus (5% din debitul cardiac). Creșterea importantă a amestecului venos provoacă hipoxemie arterială fără hipercapnie.

Fig. 91 reprezintă schematic neuniformitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ și efectele ei asupra schimburilor gazoase recurgînd la conceptul de compartimente pulmonare dispuse în paralel: compartimentul lent, voluminos, slab ventilat, dar amplu perfuzat și compartimentul rapid, mic ca volum, dar ventilat în exces față perfuzia lui (3). Compartimentul lent dă naștere unui efect șunt care provoacă scăderea Pa_{O_2} și creșterea Pa_{CO_2} în sîngele care l-a

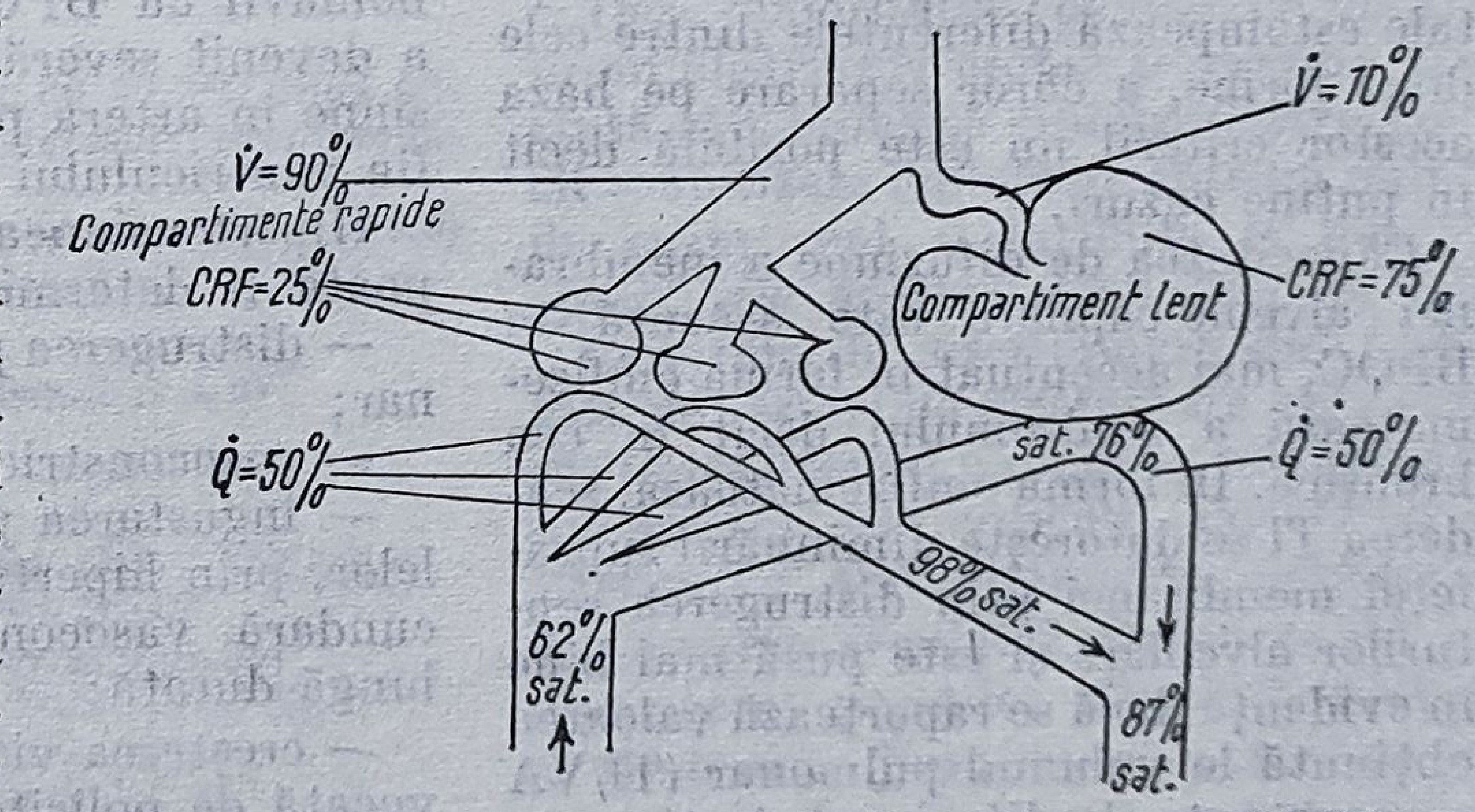


Fig. 91 — Compartiment lent și compartimente rapide (după Briscoe, W. A.: Ann.N.Y. Acad. Sci., 1965, 121, 706) Compartimentul lent are un volum de 75% din CRF, este ventilat de numai 10% din $\dot{V}E$ și perfuzat de 50% din $\dot{Q}$. Raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ al spațiului este scăzut, sîngele părăsește capilarele lui hiposaturat și încărcat cu CO_2 (efect șunt). Compartimentele rapide însumează doar 25% din CRF, dar sînt ventilate de 90% din $\dot{V}E$ și perfuzate de 50% din $\dot{Q}$. Raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ este crescut, traducînd hiperventilația spațiului mort alveolar.

perfuzat, iar cel rapid prezintă hiperventilaţie de spaţiu mort. La efort muscular (16), perfuzia poate creşte fie în compartimentul rapid, fie în cel lent, în această ultimă eventualitate accentuîndu-se hipoxemia. S-a spus că prima eventualitate ar fi întîlnită la bolnavii cu BPOC la care predomină distrugerea septurilor alveolare şi la care creşterea debitului cardiac la efort ar mări perfuzia compartimentului rapid, singurul în care patul capilar este păstrat. În forma predominant bronşitică a BPOC, capilarele sînt păstrate în ambele compartimente, aşa că debitul cardiac mărit se distribuie amîndurora şi, prin augmentarea efectului şunt, s-ar accentua hipoxemia. Alţi autori au constatat că hipoxemia subiecţilor cu emfizem pulmonar se accentuează la efort şi au explicat această observaţie prin caracterul fix al neuniformităţii raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$, pe cînd la bronşitici efortul ameliorează raporturile $\dot{V}/\dot{Q}$, pentru că măreşte proporţional mai mult ventilaţia teritoriilor cu $\dot{V}/\dot{Q}$ scăzut. În realitate, frecventa asociere a leziunilor bronşice cu distrugerile septale estompează diferenţele dintre cele două forme, a căror separare pe baza acestor criterii nu este posibilă decît în puţine cazuri.

Capacitatea de difuziune a membranei alveolo-capilare este scăzută în BPOC, mai accentuat în forma emfizematoasă a sindromului decît în cea bronşică. În forma emfizematoasă, scăderea Tl se datoreşte diminuării suprafeţei membranei prin distrugerea septurilor alveolare şi este pusă mai bine în evidenţă dacă se raportează valoarea obţinută la volumul pulmonar (Tl/VA = constanta de difuziune), în timp ce în forma bronşică a BPOC diminuarea Tl este efectul tulburărilor de distribuţie (2, 17).

Hipoxemia arterială în BPOC se datoreşte în cea mai mare parte neuniformităţii raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$, iar hipercapnia, care se instalează în obstrucţiile severe, este consecinţa hipoventilaţiei alveolare, determinată de creşterea travaliului ventilator şi accentuată de tulburările de reglare centrală a ventilaţiei.

Perturbarea reglării ventilaţiei în BPOC este relevată de scăderea sensibilităţii centrilor la creşterea Pco_2 în sîngele arterial (15). Sistemul de reglare pare a fi influenţat de mărimea WP, pentru că diminuarea acestuia (de exemplu, în urma bronhodilataţiei medicamentoase) face să crească răspunsul ventilator. La bolnavii cu hipercapnie, răspunsul la creşterea $Paco_2$ este diminuat şi mai mult, ventilaţia fiind reglată de stimulul hipoxic plecat de la chemoreceptorii din corpusculul carotidian. Administrarea de amestecuri hiperoxice, cu concentraţii de O_2 peste 30%, suprimă stimulul hipoxic şi ca urmare, ventilaţia/minut poate scădea considerabil, accentuînd hipoventilaţia alveolară, iar creşterea $Paco_2$ peste un anumit nivel (aproximativ 70 mmHg) poate determina narcoză hipercapnică.

Perturbarea circulaţiei pulmonare. La bolnavii cu BPOC la care hipoxemia a devenit severă pot apărea hipertensiune în artera pulmonară şi hipertrofia ventriculului drept.

Hipertensiunea arterială pulmonară poate fi determinată de:

— distrugerea patului capilar pulmonar;

— vasoconstricţia hipoxică;

— îngustarea permanentă a arteriolelor, prin hipertrofia tunicii medii secundară vasoconstricţiei hipoxice de lungă durată;

— creşterea viscozităţii sîngelui provocată de policitemia secundară hipoxiei cronice.

În BPOC, vasoconstricţia hipoxică joacă rolul principal în geneza hipertensiunii: constricţia arteriolelor măreşte rezistenţa vasculară pulmonară, în timp ce hipercapnia nu provoacă efect presor decît dacă determină creş-

terea concentrației H^+. Vasoconstricția hipoxică produce mai frecvent hipertensiune arterială la bronșitici, al căror pat capilar este păstrat, decît distrugerea patului capilar la emfizematoși. În hipertensiunea arterială pulmonară prin vasoconstricție hipoxică, administrarea de O_2 în concentrații care nu deprimă ventilația (30%) și pe timp îndelungat are ca rezultat nu numai scăderea presiunii arteriale pulmonare, ci și rezoluția treptată a îngroșării peretelui arterial, precum și diminuarea viscozității sanguine odată cu reducerea numărului de eritrocite (31).

OBSERVAȚIA 1 prezintă un caz tipic de BPOC.

D.M., bărbat, 38 de ani, zugrav, fumător de la vîrsta de 14 ani, tușitor cronic de 10 ani, dispnee progresivă apărută cu 4 ani în urmă.

Volume pulmonare statice

CV: 2 430 ml (41,5%)
VR: 4 450 ml (247,0%)
CPT: 6 880 ml (89,5%)
VR/CPT: 64,6 (normal: 23,4)

Debite ventilatorii

VEMS: 1 170 ml, crește cu 39,3% după administrare de aerosoli bronhodilatatori
VEMS × 100/CV: 48, 3 (normal 77,0±10,0)
$\dot{V}$ mx: 35,1 $l.min^{-1}$ (26,0%)
PEFR: 4,8 $l.s^{-1}$
$\dot{V}$Emx 50: 0,4 $l.s^{-1}$ (normal > 4,3)

Mecanică pulmonară

Cst: 0,150 l.cm H_2O^{-1} (53,5%)
Cdin: 0,070 l.cm H_2O^{-1}
Cst/Cdin: 2,03 (normal < 1,25)
PImx: 17,0 cm H_2O (57,0 %)
PImx/CPT: 2,5 (normal 3,8)
Raw: 8,6 cm $H_2O.l^{-1}.s^{-1}$
WPres: 20,0 $gcm.ml^{-1}$ (normal 1,0)

Difuziunea prin membrana alveolo-capilară

Tco: 24,4 $ml.CO.min^{-1}.mm\ Hg^{-1}$ (71,0%)

Gaze sanguine

Pa_{O_2}: 56,5 mm Hg (normal 92,6)
Pa_{CO_2}: 55,4 mm Hg (normal < 45,0)

Interpretare. Sindrom obstructiv sever relevat de reducerea mare a VEMS, a raportului VEMS × 100/CV și a debitelor expiratorii instantanee maxime (PEFR și $\dot{V}$Emx 50). La geneza sindromului concură, foarte probabil, atît îngustarea căilor aerifere prin procese ce se desfășoară în pereții lor, cît și distrugerea de septuri alveolare.

Creșterea VEMS după administrarea de substanțe bronhodilatatoare relevă constricția mușchiului neted bronșic, ca unul dintre factorii cauzali ai obstrucției, iar scăderea Cst, a PImx și a PImx/CPT semnalează diminuarea reculului elastic pulmonar. Îngustarea căilor aerifere și scăderea reculului elastic sînt ambele răspunzătoare de hiperinflația alveolară pusă în evidență de creșterea VR. Dependența complianței de frecvența ventilației (creșterea raportului Cst/Cdin) reflectă alterarea proprietăților mecanice pulmonare.

Determinarea gazelor sanguine arată hipoxemie importantă, la care se adaugă hipercapnia, consecință a creșterii excesive a travaliului ventilator.

Deși majoritatea bolnavilor cu sindrom obstructiv cronic ireversibil prezintă atît bronșită cronică obstructivă, cît și emfizem pulmonar, într-un număr de cazuri pot fi întîlnite și formele „pure" ale acestor două boli (5, 27).

Criteriile de discriminare sînt furnizate de testele de elasticitate pulmonară: în emfizemul pulmonar, complianța pulmonară este crescută, iar PImx și PImx/CPT sînt diminuate, semnalînd diminuarea reculului elastic odată cu distrugerea pereților alveolari (9, 10), în timp ce în bronșita cronică obstructivă, valorile parametrilor elastici sînt în limite normale. Scăderea capacității de difuziune a membranei alveolo-capilare (Tco) este mai frecventă și mai marcată în emfizem decît în bronșită. Constanta de difuziune (Tco/VA) este totdeauna diminuată în emfizem.

În Tabelul XVIII sînt prezentate caracteristicile funcționale ale acestor două afecțiuni, cînd apar în formă „pură".

Depistarea precoce a BPOC. Îngustarea căilor aerifere cu diametrul mai mic de 2 mm (leziunea cu care debutează BPOC) nu determină creșterea rezistenței globale la flux (Raw) decît atunci cînd rezistența lor depășește de 10 ori valoarea normală (aproximativ 0,1 cm $H_2O \cdot l^{-1} \cdot s^{-1}$). De asemenea, nici VEMS și nici raportul VEMS × 100/CV nu sînt diminuate în faza precoce a sindromului. În stadiul inițial al bolii, stenoza căilor aerifere mici poate fi pusă în evidență prin (7):

— dependența complianței de frecvență, care semnalează neuniformitatea constantelor mecanice de timp, provocată de creșterea variată a rezistenței la flux în unele conducte mici (8);

— creșterea volumului de închidere a căilor aerifere, pentrucă în zonele

TABELUL XVIII

TULBURĂRILE FUNCȚIEI RESPIRATORII A PLĂMÎNULUI

Parametrii funcționali	Emfizemul „pur"	Bronșita obstructivă cronică „pură"
Recul elastic pulmonar	diminuat	normal
Capacitate de difuziune	scăzută	normală sau scăzută
Volume pulmonare	hiperinflație, deseori excesivă; spații alveolare izolate de arborele bronșic (VR pletismo > VR heliu)	normale sau hiperinflație ușoară
Volum de închidere a căilor aerifere	crescut (pierderea reculului elastic)	crescut (stenoze ale căilor aerifere mici)
Debite expiratorii maxime	mult diminuate; constante la testări repetate (la interval de ani); nu se modifică după aerosoli bronhodilatatori	diminuate; variabile de la o testare la alta și sub acțiunea drogurilor bronhodilatatoare ori bronhoconstrictoare (inconstant)
Rezistență globală la flux	normală	normală sau crescută
Constante mecanice de timp	neuniforme (complianță crescută)	neuniforme (rezistență la flux în căile mici crescută)
Distribuție intrapulmonară a aerului inspirat	neuniformitate foarte accentuată	neuniformitate moderată
Raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$	neuniforme	neuniforme (mai sever)
Gaze sanguine în repaus	hipoxemie moderată	hipoxemie moderată sau severă, eventual asociată cu hipercapnie
Gaze sanguine la efort	accentuarea hipoxemiei	uneori hipoxemia se reduce
Presiune în artera pulmonară	normală în repaus, de obicei	hipertensiunea arterială pulmonară mai frecventă

pulmonare declive, datorită obstrucției căilor aerifere periferice și/sau diminuării reculului elastic, presiunea transmurală coboară sub valoarea critică la volum pulmonar mai mare decît normal;

— diminuarea debitului expirator instantaneu maxim la 50%CV.

Dacă primul test este greu de aplicat (sondă esofagiană!), celelalte două și-au demonstrat utilitatea în investigațiile de masă, efectuate cu ocazia anchetelor epidemiologice asupra BPOC, chiar dacă variațiile interindividuale mari observate la normali reduc sensibilitatea testului.

Clasificarea funcțională a BPOC (6). Bolnavii cu BPOC pot prezenta următoarele tipuri de perturbări funcționale pulmonare:

A. *Tulburări obstructive ale ventilației cu valori normale ale gazelor în sîngele arterial:*

1) tulburări obstructive discrete — îngustarea căilor aerifere mici —, care poate fi surprinsă doar cu ajutorul testelor „sensibile": V̇Emx 50, volumul de închidere a căilor aerifere, teste de distribuție a ventilației, dependența complianței de frecvență. Raportul VEMS × 100/CV este în limite normale;

2) tulburări obstructive patente: raportul VEMS × 100/CV este diminuat.

B. *Tulburări obstructive ale ventilației cu valori anormale ale gazelor în sîngele arterial:*

1) insuficiență pulmonară parțială (hipoxemie fără hipercapnie):

a) cu hipoxemie reductibilă la efort;

b) cu hipoxemie agravată la efort;

2) insuficiență pulmonară globală (hipoxemie cu hipercapnie):

a) cronică;

b) acută.

Bibliografie selectivă

1. ANTHONISEN, N. R., BASS, H., ORIOL, A., PLACE, R. E. G., BATES, D. V. — *Clin. Sci.*, 1968, *35*, 495.

2. BEDELL, G. N., OSTIGUY, G. L. *Clin. Sci.*, 1967, *32*, 239.

3. BRISCOE, W. A., NASH, E. S. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965, *121*, 706.

4. BUHAIN W. J., BRODY, J. S., FISHER, A. B. — *J. appl. Physiol.*, 1972, *33*, 589.

5. BURROWS, B., STRAUSS, R. H., NIDEN, A. H. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1965, *91*, 861.

6. DUȚU, ȘT. — *Med. interna (Buc.)*, 1970, *11*, 1 337.

7. DUȚU ȘT., JIENESCU, ZOICA — *Ftiziologia*, 1972, *5*, 495.

8. DUȚU, ȘT., JIENESCU, ZOICA — Tulburările de mecanică pulmonară ca factor limitant al rezervelor ventilației, Cercetări din planul tematic al Institutului de ftiziologie, București, 1964.

9. DUȚU, ȘT., JIENESCU, ZOICA — *Bull. Physiopath. resp.*, 1971, *7*, 603.

10. FINUCANE, K. E., COLEBATCH, H. J. H. — *J. appl. Physiol.*, 1969, *26*, 330.

11. FRY, D. L., HYATT, R. E. — *Amer. J. Med.*, 1960, *29*, 672.

12. GELB, A. F., GOLD, W. M., NADEL, J. A. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1973, *107*, 571.

13. HATZFELD, CLAIRE — *Bull. Physiopath. resp.*, 1973, *9*, 997.

14. HOGG, J. C., MACKLEM, P. T., THURLBECK, W. M. — *New. Engl. J. Med.*, 1968, *278*, 1 355.

15. INGRAM, R. H., MILLER, S. R. B., TATE, L. A. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1972, *105*, 541.

16. JONES, N. L. — *Clin. Sci.*, 1966, *31*, 39.

17. KING, T. K. C., BRISCOE, W. A. — *Clin. Sci.*, 1968, *35*, 153.

18. LEAVER, D. G., TATTERSFIELD, A. E., PRIDE, N. B. — *J. clin. Invest.*, 1973, *52*, 2 117.

19. McCARTHY, D. S., SPENCER, R., GREEN, R., MILIC-EMILI, J. — *Amer. J. Med.*, 1972, *52*, 747.

20. MACKLEM, P. T., FRASER, R. G., BROWN, W. G. — *J. clin. Invest.*, 1965, *44*, 897.

21. MACKLEM, P. T., MEAD, J. — *J. appl. Physiol.*, 1967, *22*, 395.

22. MACKLEM, P. T. — *Med. Clin. N. Amer*,. 1973, *57*, 3, 669.

23. MEAD, J., TURNER, J. M., MACKLEM, P. T., LITTLE, J. B. — *J. appl. Physiol.*, 1967, *22*, 95.

24. ORIE, N. G. M., van der LENDE, R. (sub red.) — Bronchitis, vol. III, Royal Vangorcum, Assen, 1970.

25. PESLIN, R. (sub red.) — Mécanique broncho-pulmonaire chez l'homme sain et les pulmonaire chroniques, Masson et Cie, Paris, 1971.

26. PRIDE, N. B., PERMUTT, S., RILEY, R. L., BROMBERGER-BARNEA, B. — *J. appl. Physiol.*, 1967, *23*, 646.

27. RACOVEANU, CARMEN, TECULESCU, D., MAN, A. — *Med. interna (Buc.)*, 1970, *22*, 11, 1 325; 1971, *23*, 9, 1 111.

28. RODMAN, TH., STERLING, H. FR., — Pulmonary Emphysema and Related Diseases, The C. V. Mosby Comp., St. Louis, 1969.

29. SADOUL, P. (sub red.) — *Bull. Physiopath. resp.*, 1973, *9*, 4 (număr special).

30. SADOUL, P., LAXENAIRE, M. C., LAMBERT, H., BERNADAC, P. — *J franc. Med. Chir. thor.*, 1970, *24*, 185.

31. STARK, R. D., FINNEGAN, P., BISHOP, J. M. — *Brit. med. J.*, 1972, *3*, 724.

32. THURLBECK, W. M., HENDERSON, J. A., FRASER, R. G., BATES, D. V. — *Medicine (Baltimore)*, 1970, *49*, 89.

33. THURLBECK, W. M. — Chronic Airflow Obstruction in Lung Disease, W. B. Saunders, Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1976.

34. ULMER, W. T. (sub red.) — Chronic Inflammation of The Bronchi. În: „Progress in Respiration Research", vol. VI, S. Karger, Basel-New York, 1971.

35. WILLIAMS, H. JR., SERIFF, N.S. — *Amer. J. Med.*, 1963, *35*, 20.

Astmul bronşic

Perturbarea funcţiei respiratorii a plămînilor caracteristică astmului bronşic este un sindrom obstructiv intermitent, afecţiunea fiind definită de episoade recurente de obstrucţie difuză la fluxul de aer, separate de perioade clinic asimptomatice, în care tulburările funcţionale obiective dispar complet (în formele uşoare şi medii) sau diminuă considerabil (în formele severe). Obstrucţia este reversibilă spontan sau în urma tratamentului instituit, dar durata episodului acut variază în limite foarte largi, de la cîteva minute la cîteva luni.

Îngustarea căilor aerifere — substratul obstrucţiei la flux — este determinată de:

— spasmul musculaturii netede a bronhiilor;

— edemul mucoasei;

— hipersecreţia de mucus în lumenul conductelor;

— compresiunea dinamică în expiraţie a căilor aerifere situate central faţă de punctul de presiuni egale.

Mecanismele menţionate pot acţiona izolat sau asociat, iar importanţa lor relativă variază de la un bolnav la altul şi chiar la acelaşi bolnav se poate modifica de la un episod la altul; la cei mai mulţi astmatici, contracţia anormală a musculaturii bronşice este mecanismul unic, ori de departe cel mai important al obstrucţiei, dar la alţii predomină secreţiile intraluminale sau edemul de mucoasă. Cînd spasmul bronşic are rolul predominant, administrarea de substanţe bronhodilatatoare reduce sau face să dispară obstrucţia la flux. În formele în care hipersecreţia este cauza primordială, se pot forma dopuri de mucus, care obstruează complet conductele aerifere de calibru mic, iar cînd numărul acestor canale este mare se produce asfixie *(status asthmaticus)*.

Diagnosticul de astm bronşic se sprijină pe dovada reversibilităţii complete sau aproape complete a obstucţiei la flux şi, de aceea, compararea indicilor de obstrucţie (rezistenţa la flux, VEMS), determinaţi înainte şi după administrarea unei substanţe

bronhodilatatoare (inhalarea de orciprenalină), este de primă importanță diagnostică. În cazurile în care predomină hipersecreția de mucus, testul bronhodilatator poate da un răspuns slab sau chiar negativ, lăsînd falsa impresie de obstrucție ireversibilă sau numai foarte puțin reversibilă, cum se întîlnește în BPOC; în astfel de cazuri, variabilitatea obstrucției devine evidentă abia cînd hipersecreția bronșică a diminuat sau a dispărut.

Sediul obstrucției căilor aerifere în astmul bronșic este controversat. Unii autori (7) consideră că, deși rezistența la flux crește în toate conductele, îngustarea căilor aerifere mici constituie factorul cel mai important, rezistența la flux în acest segment al arborelui bronșic putînd rămîne crescută chiar și după normalizarea VEMS în urma administrării unui bronhodilatator, iar alții (2) opiniază pentru sedii diferite, la unii bolnavi cea mai importantă fiind obstrucția căilor aerifere mari, în timp ce la alții perturbarea funcțională ar fi generată de obstrucția canalelor periferice mici (4) (8). Cei care susțin ipoteza sediilor diferite se sprijină pe faptul că, la unii astmatici, expirația forțată realizează debite expiratorii maxime instantanee mai mari la toate volumele pulmonare (pe curbe $\dot{V}/V$), dacă bolnavul respiră într-un amestec de oxigen 20% și heliu 80%, decît dacă respiră în aer atmosferic, pe cînd la alții valorile $\dot{V}$Emx rămîn egale în cele două amestecuri gazoase. Creșterea $\dot{V}$Emx în amestecul O_2-He — a cărui densitate este de numai 36% din aceea a aerului — semnalează că rezistența întîmpinată în conductele aerifere este dependentă de densitatea amestecului gazos în care se respiră. Deoarece rezistența depinde de densitate, cînd este determinată de un flux de aer turbulent și de accelerația convectivă, condiție realizată în bronhiile mari, creșterea $\dot{V}$Emx în amestec O_2-He denotă că rezistența crescută opusă la flux ia naștere în conductele aerifere de calibru mare și că punctul de presiuni egale (PPE) se situează în bronhiile mari. Cînd obstrucția este situată în căile aerifere mici, în care fluxul de aer este laminar și unde accelerația convectivă nu joacă vreun rol important, rezistența este independentă de densitatea amestecului gazos respirat și, în consecință, $\dot{V}$Emx nu se modifică dacă bolnavul respiră în amestecul O_2—He. Este probabil că obstrucția nu este localizată la același nivel la toți bolnavii cu astm bronșic.

Funcția respiratorie a plămînilor prezintă tablouri diferite, după cum bolnavul se află în perioada simptomatică a bolii sau în intervalul dintre crize.

În perioada simptomatică a astmului bronșic tabloul funcțional este dominat de semnele care relevă îngustarea difuză a căilor aerifere:

— Raw este crescută, creșterea fiind paralelă cu severitatea tabloului clinic. Pentru diagnosticul formelor ușoare de astm bronșic la tineri Raw este un test mai sensibil decît VEMS (am observat cazuri în care Raw era crescută, în timp ce VEMS se afla în limite normale, în aceste cazuri obstrucția — de intensitate mică — fiind probabil localizată în căile aerifere mari); de asemenea, pentru evaluarea efectului drogurilor bronhodilatatoare Raw este mai utilă decît VEMS, mai ales în cazurile severe și vechi de astm bronșic, în care presiunile pleurale mari — atinse în cursul expirației forțate — pot provoca turtirea conductelor de calibru mic, al căror suport elastic este relaxat (vezi mai jos) și ai căror pereți devin mai comprimabili odată cu relaxarea musculaturii bronșice. În asemenea condiții, VEMS se menține la o valoare mică, deși spasmul musculaturii bronșice a cedat, după cum rezultă din revenirea

către, sau la normal, a Raw, care este măsurată în condiția de ventilație spontană de repaus, deci, la presiuni pleurale apropiate de zero. Creșterea Raw este însoțită de mărirea, în aceeași măsură, a travaliului ventilator rezistiv;

— VEMS și raportul VEMS × 100/CV, debitele expiratorii maxime instantanee și debitele expiratorii medii sînt micșorate, reflectînd încetinirea curgerii aerului prin conductele stenozate, iar administrarea de substanțe bronhodilatatoare determină — în general — creșterea acestor indici;

— plămînii unui bolnav aflat în criză de astm bronșic sînt hiperinflați, modificare tradusă la explorarea funcției pulmonare prin creșterea nu numai a VR și CRF, dar și a CPT. În formele severe, mărimea VR poate depăși uneori valoarea CPT din perioada asimptomatică (11), în unele cazuri fiind întîlnite chiar valori de 6 l ale VR. Administrarea de substanțe bronhodilatatoare determină scăderea apreciabilă a hiperinflației în aproape toate cazurile, uneori pînă la normalizarea VR (ceea ce nu se observă în cazurile de BPOC cu hiperinflație și spasm bronșic).

Reculul elastic pulmonar este normal la astmaticii tineri în criză, cînd hiperinflația nu este severă, dar prezintă reduceri, uneori importante, asociate frecvent cu creșteri mari ale VR (cu atît mai frecvent cu cît bolnavul este mai în vîrstă). Presiunea de retracție elastică este diminuată la toate volumele pulmonare, bucla volum-presiune statică fiind deplasată în sus și spre stînga (3). Această modificare a fost atribuită proprietăților plastice ale parenchimului pulmonar (cînd fibrele elastice pulmonare sînt supuse timp îndelungat la o presiune de distensie ridicată ele tind să se alungească) (3) sau unui efect de surfactant (în plămînii hiperinflați rata de degradare a surfactantului ar scădea ori s-ar recruta o cantitate mai mare de surfactant din pliurile membranei alveolare întinse odată cu creșterea VR) (1); revenirea la normal a reculului elastic pulmonar după dispariția hiperinflației se face lent.

Îngustarea neuniformă a căilor aerifere mici (mai ales cînd există hipersecreție de mucus viscos) determină inegalitatea constantelor mecanice de timp în plămîni, care se traduce prin valori mai mici ale complianței dinamice decît ale Cst; complianța dinamică se mărește după aerosoli bronhodilatatori. Neuniformitatea constantelor de timp are drept corolar distribuția neuniformă a ventilației în spațiile alveolare, la rîndul ei răspunzătoare de distribuția anormală a raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$. Valorile coborîte ale acestor raporturi duc la creșterea gradientului alveolo-arterial de O_2, iar cele ridicate la creșterea ventilației spațiului mort alveolar. Pa_{CO_2} este în general subnormală (6), denotînd că ventilația globală/minut este crescută mai mult decît ar fi necesar pentru a face față măririi $\dot{V}sm$; stimularea $\dot{V}E$ crescute s-ar datora atît hipoxiei, cît și impulsurilor plecate de la receptorii din bronhii.

În criza de astm, hipoxemia poate fi uneori foarte severă (în jur de 50 mm Hg), dar deobicei nu este asociată cu hipercapnie, care apare doar atunci cînd travaliul ventilator devine excesiv și bolnavul nu mai poate acoperi cererea pentru o $\dot{V}E$ crescută. Creșterea Pa_{CO_2} semnalează instalarea hipoventilației alveolare, care poate duce la insuficiență pulmonară acută și moarte *(status asthmaticus)*, ca urmare a înfundării căilor aerifere mici cu dopuri de mucus. Diagnosticul de *status asthmaticus* se sprijină pe determinări repetate ale gazelor sanguine efectuate la bolnavii cu criză severă, iar urmărirea lor în timp permite să se aprecieze eficacitatea trata-

mentului instituit și momentul cînd devine necesar să se asiste ventilația (creșterea $Paco_2$ peste 60 mmHg). Cînd la un astmatic în criză severă $Paco_2$ — inițial subnormală — revine la normal, trebuie avută în vedere posibilitatea instalării hipoventilației alveolare.

Hipoxemia poate să apară ori să se accentueze — în mod paradoxal — după suprimarea obstrucției (5); se pare că efectul local al unor substanțe bronhodilatatoare în unitățile cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ scăzute ar duce la o creștere proporțional mai mare a debitului sanguin prin capilarele acestor zone decît a ventilației lor și astfel dezobstrucția ar contribui la accentuarea contaminării venoase.

Transferul gazos prin membrana alveolo-capilară apare normal, cu excepția cazurilor severe, în care scăderea lui este consecința diminuării suprafeței membranei, ca urmare a suprimării de unități funcționale prin ocluzia conductelor și atelectazia spațiilor alveolare.

În intervalul dintre crize, astmaticul poate prezenta o funcție respiratorie pulmonară normală sau pot persista unele anomalii (diminuarea debitelor expiratorii instantanee maxime, mai ales, a $\dot{V}$Emx 50, hiperinflație — — VR crescut, —, distribuție neuniformă a aerului inspirat — timp de amestec intrapulmonar al heliului prelungit, —, distribuție neuniformă a constantelor mecanice de timp — dependența complianței de frecvența ventilației —, sau numai raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ anormale — $P(A\text{-}a)O_2$ crescut. Creșterea gradientului alveolo-arterial al O_2 și a ventilației spațiului mort, precum și dependența complianței de frecvență sînt indicii cei mai sensibili ai unei anomalii persistente. Dezavantajul informației pe care o aduc rezidă în nespecificitatea lor, aceleași anomalii fiind regăsite și în stadiile precoce ale BPOC sau în alte bronhopneumopatii cronice.

În cazurile de astm bronșic cu remisiune completă între crize, musculatura netedă bronșică își păstrează hiperreactivitatea la frig, la pulberi inhalate ori la doze de histamină sau de acetilcolină la care subiectul normal nu reacționează. Reacția bronhoconstrictoare este utilizată în scop diagnostic în perioada asimptomatică a bolii, dar trebuie subliniat că ea nu este specifică astmului bronșic. Reacția bronhoconstrictoare provocată de histamină ori de acetilcolină este reversibilă prin substanțe β-adrenergice, derivați de xantină sau de atropină.

La unii bolnavi, efortul muscular determină bronhoconstricție — exprimată prin reducerea VEMS — care este reversibilă după aproximativ 30 minute de la încetarea efortului; bronhoconstricția se poate instala și la bolnavi în stadiul de remisiune completă. Criza de astm bronșic indusă de efortul muscular poate fi împiedicată dacă se administrează în prealabil substanțe β-adrenergice, corticosteroizi sau cromoglicat disodic (9). Mecanismul de producere a crizei de astm la efort nu este încă elucidat, fiind incriminați: sensibilitatea crescută a arborelui bronșic la scăderea pH, la creșterea concentrației în acid lactic sau la substanțe farmacologice eliberate local, rolul nervului vag (în unele cazuri administrarea de atropină reușind să împiedice apariția crizei), efectul bronhoconstrictor al hipocapniei provocate de hiperventilație.

În continuare este prezentat tabloul funcțional tipic în astmul bronșic, a cărei trăsătură principală este labilitatea.

OBSERVAȚIA 2. A.C., femeie, 25 de ani, cu crize de astm de la vîrsta de 12 ani. Examinată în perioada asimptomatică (A), în cursul explorării funcționale face o criză tipică (B), parțial controlată de administrarea de orciprenalină în aerosoli (C).

	A	*B*	*C*
Volume pulmonare statice			
CV:	3 630 ml (92,5%)	—	3 050 ml (78,0%)
VR:	950 ml (84,0%)	2 950 ml (260,0%)	1 690 ml (150,0%)
CPT:	4 580 ml (90,6%)	—	4 740 ml (94,0%)
CRF:	1 950 ml	3 350 ml	2 490 ml
VR/CPT:	20,7 (teoretic: 22,4)		35,6
Debite ventilatorii			
VEMS:	2 600 ml	1 100 ml	1 980 ml
$\frac{\text{VEMS} \times 100}{\text{CV}}$:	71,5	—	65,0
$\dot{V}$mx:	78,0 l (82,6%)	33,0 l (35,0%)	59,4 l (63,0%)
PEFR:	7,4 $l.s^{-1}$	2,9 $l.s^{-1}$	5,1 $l.s^{-1}$
$\dot{V}$Emx 50:	3,5 $l.s^{-1}$ (normal $>$ 3,5)	0,6 $l.s^{-1}$	1,0 $l.s^{-1}$
Mecanică pulmonară			
Cst:	0,170 l.cm H_2O^{-1} (101%)		0,220 l.cm H_2O^{-1} (131,0%)
Cdin:	0,160 l.cm H_2O^{-1}		0,064 l.cm H_2O^{-1}
Cst/Cdin:	1,05 (normal $<$ 1,25)		3,44
PImx:	30,0 cm H_2O (93,0%)		27,5 cm H_2O (85,0%)
PImx/CPT:	6,4 (normal 6,4)		5,8
Raw:	2,3 cm $H^2O.l^{-1}.s^{-1}$ (normal $<$ 3,0)	13,3 cm $H_2O.\ l^{-1}\cdot s^{-1}$	9,6 cm $H_2O.l^{-1}.s^{-1}$
WPres:	1,4 $gcm.ml^{-1}$ (normal 1,0)		7,5 $gcm.ml^{-1}$
Rperif:	1,3 cm $H_2O.l^{-1}.s^{-1}$ (normal 1,0)		7,5 cm $H_2O.l^{-1}.s^{-1}$
Difuziune prin membrana alveolo-capilară			
Tco:	26,9 $ml.mm\ Hg^{-1}.min^{-1}$ (100%)		
Gaze sanguine			
Pao_2:	83,2 mm Hg (normal 98,2)	54,8 mm Hg	
$Paco_2$:	35,5 mm Hg	36,8 mm Hg	

Interpretare. Starea normală a funcţiei respiratorii a plămînilor se transformă brusc, chiar în cursul investigaţiilor, într-un sindrom obstructiv sever cu hiperinflaţie marcată, diminuare excesivă a debitelor de vîrf şi hipoxemie severă, dar fără hipercapnie. Administrarea substanţei bronhodilatatoare amendează criza şi ameliorează apreciabil starea funcţională (VEMS creşte cu 80%, VR revine aproape la normal), dar semnele de sindrom obstructiv persistă (VEMS, raportul VEMS × 100/CV şi $\dot{V}$Emx 50 sînt încă subnormale, complianţa este dependentă de frecvenţă — Cst/Cdin crescut —, Raw, R perif şi WPres sînt crescute).

Bibliografie selectivă

1. BUHAIN, W. J., BRODY, J. S., FISHER, A. B. — *J. appl. Physiol.*, 1972, *33*, 589.
2. DESPAS, P. J., LEROUX, M., MACKLEM, P. T —. *J. clin. Invest.*, 1972, *51*, 3 235.
3. DUŢU, ŞT., JIENESCU, ZOICA — Cercetări asupra mecanicii pulmonare în astmul bronşic. Institutul de medicină internă, Bucureşti, Simpozionul „Astmul bronşic", 10—12, XII. 1964.
4. HILL, D. J., LANDAU, L. I., PHELAN, P. D. — *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1972, *106*, 873.

5. KNUDSON, R. J., CONSTANTIN, H. P. — *J. appl. Physiol.*, 1967, *22*, 402.
6. LEVINE, G., HOUSLEY, E., Mc. LEOD, P., MACKLEM, P.T. — *New Engl. J. Med.*, 1970, *282*, 1 277.
7. McFADDEN, E. R. JR., LYONS, H. A. — *J. appl. Physiol.*, 1969, *27*, 452.
8. OLIVE, J. T., HYATT, R. E. — *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1972, *106*, 366.
9. PATERSON, N. A. M., AHMAN, D., LEFCORZ, N. M. — *Brit. J. Dis. Chest.*, 1973, *67*, 197.
10. PĂUN, R., POPESCU, I. GR., JELEA, AL. — Astmul bronşic, Edit. medicală, Bucureşti, 1974.
11. WOOLCOCK, A., READ, J. — Lancet, 1965, *ii*, 1 323.

Funcţia respiratorie a plămînilor în boli cu tulburări restrictive ale ventilaţiei

Afecţiunile din acest grup au în comun reducerea mişcărilor ventilatorii ale aparatului toraco-pulmonar, care se traduce la explorarea funcţională pulmonară prin micşorarea volumului maxim mobilizabil (scăderea CV sub limita inferioară a variaţiilor normale) şi diminuarea, în măsură egală, a performanţei cinematice maxime a pompei toraco-pulmonare (scăderea Vmx). Condiţiile patologice care determină disfuncţii ventilatorii restrictive sînt cele care limitează CV (a se vedea pag. 52), dintre care menţionăm: bolile care afectează scheletul toracic (cifoscolioza şi spondiloza anchilozantă), bolile musculaturii ventilatorii (miastenia gravă, distrofia musculară) ori ale sistemului nervos (poliomielita acută anterioară), ultimele perturbînd transmiterea stimulilor la musculatura ventilatorie şi avînd tabloul funcţional pulmonar dominat de hipoventilaţia alveolară globală şi, în sfîrşit, procesele patologice ce se desfăşoară în cavitatea pleurală (pleurezii, pneumotorax, simfize pleurale), în mediastin (dilatarea inimii, pericardite exsudative) sau în parenchimul pulmonar, a cărui expansiune este limitată. În unele procese parenchimatoase pulmonare (pneumopatia interstiţială difuză, staza sanguină în circulaţia pulmonară din stenoza mitrală şi în general din insuficienţa ventriculară stîngă), micşorarea volumelor statice şi a debitelor ventilatorii maxime deţine un loc important în tabloul fiziopatologic, chiar dacă aceste modificări nu sînt prezente ori nu se fac evidente din stadiile iniţiale ale bolii. Afecţiunile bronhopulmonare pot provoca tulburări restrictive ale ventilaţiei ori de cîte ori suprimă parenchim pulmonar funcţional prin: leziuni distructive (tuberculoză), procese exsudative (pneumonii), rezecţii chirurgicale (exereze pulmonare), colabare de spaţii alveolare (pneumotorax patologic ori terapeutic), ocluzii bronşice cu atelectazii (neoplasm bronşic, tumori benigne, corpi străini) şi obstrucţii totale şi difuze ale căilor aerifere mici (BPOC).

Cifoscolioza

Distorsiunea cavităţii toracice, atît în plan lateral (scolioza), cît şi sagital (cifoza), provoacă scăderea volumelor pulmonare statice (în ciuda faptului că diametrul antero-posterior al toracelui este mărit), interesînd atît CV, cît şi CPT. Deoarece distorsiunea coloanei vertebrale afectează înălţimea bolnavului, formulele de predicţie a volumelor pulmonare statice şi dinamice pe baza înălţimii vor furniza valori teoretice mai mici decît cele corespunzătoare dezvoltării reale a plămînilor şi, în consecinţă, din com-

pararea lor cu valorile măsurate la aceşti bolnavi va reieşi un deficit mai mic decît cel adevărat; de aceea, au fost propuse formule de predicţie calculate pe baza altor date antropometrice, ca de exemplu, lungimea membrului superior (5).

Deformarea cuştii toracice diminuă eficienţa contracţiei muşchilor ventilatori şi, de aceea, expansiunea toracelui este diminuată, efect la care concură şi rigiditatea structurilor deformate (1). Volumul rezidual este, în general, mai puţin redus decît CV, astfel că raportul VR/CPT apare crescut, fără însă ca această particularitate să fie expresia unei eventuale hiperinflaţii pulmonare, studiile anatomo-patologice semnalînd sistematic absenţa leziunilor emfizematoase în plămînii bolnavilor cu cifoscolioză, cît timp afecţiunii de fond nu i se asociază BPOC. Debitele ventilatorii maxime sînt reduse proporţional cu CV, astfel că raportul VEMS $\times$ 100/CV are valori normale, ca de altfel şi alte teste care evaluează patenţa conductelor aerifere (rezistenţa la flux). Distribuţia intrapulmonară a aerului inspirat poate să apară anormală, dacă este studiată cu tehnici care pun în evidenţă neuniformitatea distribuţiei spaţiale, în timp ce testele care analizează distribuţia temporală (dependentă de rezistenţa opusă la fluxul de aer în conductele aerifere mici) furnizează de regulă valori normale. Reculul elastic pulmonar şi capacitatea de difuziune apar de asemenea normale, dacă valorile măsurate sînt raportate la volumul pulmonar (altfel spus, cele două grupe de teste arată diminuarea proprietăţilor respective proporţional cu micşorarea volumului).

Determinarea schimburilor gazoase semnalează frecvent creşterea gradientului alveolo-arterial de O_2 şi destul de des hipoxemie arterială în repaus (8) şi hipercapnie, rezultat al neuniformităţii raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ în plămîni şi al hipoventilaţiei globale. Raporturile $\dot{V}/\dot{Q}$ variază în limite anormal de largi, datorită atît distribuţiei spaţial neuniforme a ventilaţiei (hipoventilaţia teritoriilor dispuse în concavitatea scoliozei), cît şi distribuţiei neuniforme a perfuziei, cu irigare de zone neventilate. Hipoventilaţia este rezultatul creşterii costului ventilaţiei, determinată de deformarea cuştii toracice şi de creşterea reculului elastic, ca urmare a diminuării numărului de unităţi funcţionale pulmonare active (odată cu micşorarea volumului pulmonar). Creşterea costului ventilaţiei este micşorată prin intervenţia mecanismelor de reglare a ventilaţiei, care în această condiţie comandă o ventilaţie/minut cu volum curent micşorat şi frecvenţă crescută, avînd ca rezultat final creşterea ventilaţiei spaţiului mort şi diminuarea ventilaţiei tuturor spaţiilor alveolare. Hipoventilaţia globală se soldează cu scăderea Pa_{O_2} şi creşterea Pa_{CO_2} ducînd la insuficienţă pulmonară globală manifestă. Hipoxemia face să crească rezistenţa vasculară pulmonară şi, concomitent, stimulează eritropoieza, ceea ce duce la policitemie şi accentuarea viscozităţii sîngelui circulant (8), iar creşterea rezistenţei vasculare pulmonare şi a viscozităţii sîngelui duc la hipertensiune arterială pulmonară, cord pulmonar cronic şi, eventual, insuficienţă cardiacă decompensată, care marchează stadiul final al perturbărilor funcţionale în cifoscolioză. De notat că acesta este identic cu stadiul terminal al BPOC, dar obstrucţia conductelor aerifere, care declanşează lanţul de perturbări care conduc la CPC, lipseşte în cifoscolioza necomplicată.

Spondiloza anchilozantă

Spondiloza anchilozantă determină reducerea mişcărilor costale în cursul ventilaţiei şi menţinerea arcurilor cos-

tale într-o poziţie apropiată de aceea a inspiraţiei maxime, la început ca reacţie antalgică, ulterior ca urmare a fixării în extensie a coloanei vertebrale (2). Poziţia inspiratorie a toracelui are drept consecinţe scăderea CV şi creşterea CRF şi VR, astfel încît CPT se menţine în limite normale. Debitele ventilatorii maxime sînt reduse paralel cu CV şi nu există perturbări care să releve obstrucţia bronşică (2). În absenţa unor afecţiuni bronho-pulmonare asociate (în primul rînd a BPOC), bolnavii cu spondiloză anchilozantă nu prezintă hipoxemie arterială şi prognosticul *quo ad functionem* este bun.

Distrofia musculară progresivă

Diminuarea forţei de contracţie a muşchilor ventilatori se traduce, la explorarea funcţiei respiratorii a plămînilor, prin reducerea foarte accentuată a CV, care — în cazuri extreme — poate coborî la valori apropiate de cea a VT la adult (500 ml). Volumul rezidual este normal sau uşor crescut, astfel că raportul VR/CPT atinge valori foarte ridicate. Ventilaţia/minut este moderat crescută, îmbrăcînd tipul superficial şi rapid: VT mic cu frecvenţă mare. Ventilaţia maximă este foarte apropiată de valoarea $\dot{V}E$, denotînd diminuarea excesivă, dacă nu chiar suprimarea, rezervelor ventilatorii. Ventilaţia alveolară reprezintă o cotă mică din ventilaţia globală/minut: într-un caz examinat de noi, raportul $\dot{V}A/\dot{V}E$ a fost de 0,2 (valoarea normală este de cel puţin 0,66). Hipoventilaţia alveolară excesivă duce la hipoxemie arterială severă cu hipercapnie gravă (Pa_{O_2} = 50 mm Hg şi Pa_{CO_2} = 60 mm Hg în acelaşi caz), care se redresează apreciabil cînd se instituie ventilaţia asistată, dovadă că plămînii sînt normali.

Obezitatea

Obezitatea a fost incriminată în determinarea disfuncţiei ventilatorii restrictive şi hipoventilaţiei alveolare în acelaşi mod ca şi cifoscolioza. S-a susţinut că dezvoltarea excesivă a paniculului adipos provoacă mărirea travaliului ventilator şi a costului de O_2 al ventilaţiei, la care organismul răspunde modificînd tipul ventilator (volum curent redus şi frecvenţă mare), avînd drept consecinţă hipoventilaţia alveolară. Actualmente se consideră, însă, că atunci cînd obezitatea şi hipoventilaţia alveolară apar împreună ele sînt consecinţele unei lezări primitive a sistemului nervos central, care poate afecta în acelaşi timp centrii care reglează apetitul, ritmul veghe-somn şi ritmul respirator (3).

Excesul ponderal — chiar extrem — nu provoacă decît rareori hipoventilaţie alveolară. Perturbările funcţionale pulmonare întîlnite în mod obişnuit la obezi sînt cele ale unei disfuncţii ventilatorii restrictive (reducerea CV şi a CRF, care însă nu se însoţeşte şi de diminuarea volumului rezidual (4). Acestei anomalii constant prezentă, i se adaugă în unele cazuri scăderea complianţei sistemului toraco-pulmonar, rezultînd prin diminuarea atît a complianţei peretelui toracic, ca urmare a încărcării adipoase, cît şi a complianţei pulmonare, atribuită colabării de unităţi alveolare printr-un mecanism similar celui produs de înfăşurarea şi strîngerea toracelui cu benzi inextensibile. Încărcarea ponderală cronică ar putea avea acelaşi efect (6), scăderea complianţei corelînd semnificativ cu creşterea ponderală.

Unii obezi prezintă, pe lîngă anomaliile menţionate, hipoxemie moderată în repaus, fără hipercapnie. Neuniformitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ este determinată, probabil, de atelectazia unor spaţii alveolare şi de închiderea unor

căi aerifere mici, consecinţe ale ventilaţiei superficiale la volum pulmonar mic, iar diminuarea sau abolirea ventilaţiei, cu păstrarea perfuziei acestor teritorii, are ca urmare creşterea amestecului venos, care explică hipoxemia.

În cazuri rare, disfuncţia ventilatorie restrictivă este foarte accentuată şi hipoxemiei i se adaugă un grad moderat de hipercapnie, anomalii atribuite de asemenea neuniformităţii raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ generate de atelectazii importante ca întindere prezente în zonele bazale ale plămînilor.

Sindromul Pickwick

În cazuri excepţionale, obezitatea se asociază cu hipersomnie şi respiraţie periodică asemănătoare tipului Cheyne Stockes, iar în sîngele arterial hipercapnie manifestă, mai accentuată în timpul somnului, şi hipoxemie care induce policitemie şi hipertensiune în artera pulmonară.

Tabloul funcţional pulmonar constă din: disfuncţie ventilatorie restrictivă, diminuarea volumelor statice corelînd cu gradul obezităţii, complianţă toraco-pulmonară diminuată, diminuarea ventilaţiei/minut cu scăderea VT şi creşterea frecvenţei ventilaţiei; pe fondul ventilaţiei superficiale şi rapide survin perioade de apnee mai mult sau mai puţin lungi. Ca urmare a micşorării volumului curent şi a creşterii frecvenţei, ventilaţia spaţiului mort creşte pe seama ventilaţiei alveolare (cu atît mai mult cu cît ventilaţia globală/minut nu se măreşte, ci scade). Difuziunea gazelor prin membrana alveolo-capilară se face normal şi cu toate acestea sîngele arterial prezintă în repaus hipoxemie, uneori foarte importantă, cu diminuarea Sao_2 uneori pînă la 50% (în aceste cazuri hipoventilaţia alveolară s-ar asocia cu un efect şunt) şi hipercapnie în general moderată (55 mm Hg), dar uneori ajungînd pînă la 70—90 mm Hg.

Centrii respiratori ai bolnavilor cu sindrom Pickwick apar de obicei hiposensibili la CO_2 (7): răspunsul ventilator la inhalarea de amestec gazos cu CO_2 este aproape întotdeauna diminuat, reducerea fiind însă variabilă cantitativ de la caz la caz. Creşterea voluntară sau instrumentală a $\dot{V}E$ readuce Pao_2 şi $Paco_2$ la normal, demonstrînd că plămînii sînt indemni. Valorile Pao_2 şi $Paco_2$ sînt mai apropiate de normal, iar în unele cazuri sînt chiar normale în stare de veghe, perturbările gazelor sanguine fiind prezente numai în timpul somnului. Deşi plămînii şi sistemul cardio-vascular sînt iniţial normali, sindromul evoluează către hipertensiune arterială pulmonară şi insuficienţă cardiacă decompensată. Datele experimentale şi clinice acumulate par a fi suficiente pentru a putea afirma că hipoventilaţia alveolară cronică este cauza acestei perturbări hemodinamice severe, scăderea presiunii parţiale a O_2 în aerul alveolar fiind principala, dacă nu chiar unica, responsabilă de hipertensiunea pulmonară. La începutul bolii administrarea de O_2 sau hiperventilaţia voluntară determină scăderea rezistenţei vasculare pulmonare (de notat că atunci cînd se administrează oxigen $Paco_2$ nu scade, astfel încît hipercapnia nu pare să aibă un rol important în geneza hipertensiunii arteriale pulmonare); în stadiile avansate, hipertensiunea devine fixă şi administrarea de O_2 rămîne fără efect. Instalarea cordului pulmonar cronic la nivele de desaturare arterială, la care subiecţii normali care locuiesc la mari altitudini nu îl fac, sugerează că hipercapnia cronică ar exercita totuşi un efect nociv asupra circulaţiei pulmonare.

Bibliografie selectivă

1. CARO, C. G., DUBOIS, A. B. — *Thorax*, 1961, *16*, 282.
2. D'SILVA, J. L., FREELAND, D. E., KAZANTZIS, G. — *Thorax*, 1953, *8*, 303.
3. FISHMAN, A. P. — *Bull. Physiopath. resp.*, 1972, *8*, 971.
4. GUNELLA, G. — *Bull. Physiopath. resp.*, 1972, *8*, 1 005.
5. LAWRANCE, L. T. — *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1959, *80*, 575.
6. REICHEL, G. — *Bull. Physiopath. resp.*, 1972, *8*, 1 011.
7. RICHTER, T., WEST, J. R., FISHMAN, A. P. — *New Engl. J. Med.*, 1957, *256*, 1 165.
8. SHAW, D. B., READ, J. — *Brit. med. J.*, 1960, *2*, 1486.

Pneumopatia interstiţială difuză

Sub denumirea de pneumopatie interstiţială difuză sînt cuprinse afecţiuni cu etiopatogenie diferită, sau de cauză necunoscută, avînd în comun:

1) alterări morfopatologice, care constau în modificarea interstiţiului alveolar şi/sau a peretelui alveolar de către procese succesiv exsudative, granulomatoase şi, în cele din urmă, fibroase şi

2) perturbări ale funcţiei respiratorii a plămînilor consecutive reducerii distensibilităţii pulmonare şi a difuziunii gazelor prin membrana alveolo-capilară.

Îngroşarea peretelui alveolar prin multiplicarea fibrelor din interstiţiu, mai ales a celor colagenice — fapt de observaţie frecventă în stadiul avansat al bolii —, a justificat denumirea de fibroză interstiţială difuză, care nu este însă întotdeauna adecvată, pentru că nu corespunde remanierii structurale predominante în unele pneumopatii interstiţiale difuze (granulomatoza Wegener, periarterita nodoasă).

În tabelul XIX sînt înscrise principalele afecţiuni cuprinse sub termenul de pneumopatie interstiţială difuză, în care a fost studiat atît tabloul morfopatologic, cît şi cel funcţional pulmonar.

Perturbările mecanismelor respiraţiei pulmonare, care vor fi prezentate în continuare, sînt cele întîlnite în sindromul Hamman-Rich, pneumonia descuamativă interstiţială şi sclerodermie, boli în care au fost mai amplu studiate şi în care rezultatele investigaţiilor funcţionale pulmonare au fost

TABELUL XIX

PRINCIPALELE AFECŢIUNI DIN SFERA PNEUMOPATIEI INTERSTIŢIALE DIFUZE

Fibroze intrinseci (fără cauze cunoscute)

Primitive

Sindromul Hamman-Rich (fibroza pulmonară idiopatică),
Pneumonia descuamativă interstiţială (aceste două boli au fost înglobate sub numele de alveolită fibrozantă difuză)

Secundare

Colagenoze:
- Sclerodermia,
- Periarterita nodoasă,
- Lupusul eritematos difuz,
- Granulomatoza Wegener,
- Poliartrita reumatoidă,
- Dermatomiozita,

Sarcoidoza
Afecţiuni cu punct de plecare în patul vascular pulmonar:
- Sindromul Goodpasture,
- Hemosideroza pulmonară idiopatică.

Fibroze extrinseci (cu etiologie cunoscută)

Fibroze toxice (herbicide),
Fibroza de iradiaţie,
Fibroze la medicamente (hexametoniu, bleomicină),
Fibroze profesionale:
- Silicoza,
- Asbestoza,
- Berilioza,
- Plămînul de fermier,
- Boala insilozatorilor,
- Bagasoza,

Pneumonia virotică.

confruntate cu datele morfopatologice; aceleași perturbări se reintîlnesc — cu unele variații — și în celelalte pneumopatii interstițiale difuze.

Volumele pulmonare statice sînt diminuate ca urmare a scăderii distensibilității pulmonare, consecință a creșterii cantității de fibre colagenice. La diminuarea volumelor pulmonare statice contribuie și obliterarea unor spații alveolare prin exsudat, proliferarea de celule alveolare, organizarea exsudatului intraalveolar și a membranelor hialine formate aici, sau coalescența pereților alveolari, în parte datorată și dispariției surfactantului pulmonar. Rezultatul acestor complexe alterări structurale pulmonare este scăderea CV, a VR și a CPT. Diminuarea VR este deseori mai accentuată decît a CV (raportul VR/CPT scade sub valorile normale) în fazele inițiale ale bolii, în care creșterea reculului elastic, exercitînd o tracțiune sporită asupra pereților căilor aerifere mici, le menține permeabile în cursul expirației la volume pulmonare la care de obicei se produce închiderea lor; de aceea la fibrotici „volumul de închidere" este mai mic decît la normali. Permeabilitatea bună a căilor aerifere este atestată, printre altele, și de faptul că nu se observă diferențe între CRF măsurată prin metoda diluției heliului și prin pletismografie. În fazele înaintate de fibroză difuză, îngroșarea și rigidizarea pereților alveolari limitează expansiunea inspiratorie a alveolelor și reduce totodată profunzimea expirației, ceea ce are drept urmare creșterea proporției ce revine VR din capacitatea pulmonară totală. La aceasta poate contribui asocierea BPOC, care apare ca o complicație a fibrozei. Diminuarea volumelor pulmonare statice nu apare însă în stadii inițiale ale bolii, fiind bine cunoscute cazurile în care volumul pulmonar este normal, deși complianța pulmonară și capacitatea de difuziune pulmonare sînt mult diminuate. Volumele pulmonare statice scad cu progresiunea bolii.

Debitele ventilatorii depind atît de scăderea CV, cît și de creșterea reculului elastic al plămînilor, aceasta din urmă exercitînd o tracțiune radială asupra pereților căilor aerifere, care are drept urmare faptul că diametrul lor, la volum pulmonar identic, apare mai mare la fibrotici decît la normali. Rezistența opusă de căile aerifere la trecerea curentului de aer este deci mai mică decît la normali, și, în consecință, expulzia aerului în expirația maximă și forțată se face mai rapid. În formele mai puțin severe ale bolii, VEMS poate fi diminuat ca valoare absolută, datorită scăderii CV, dar proporția din CV, care poate fi expulzată în prima secundă de o expirație maximă și forțată, este mai mare decît la normal (raportul VEMS × 100/CV atinge sau depășește deseori 80). În fazele avansate, distorsiunile conductelor aerifere provocate de țesutul fibros, care a înlocuit parenchimul pulmonar elastic, determină creșterea rezistenței la flux, având drept consecință diminuarea VEMS și a raportului VEMS × 100/CV.

Debitele expiratorii maxime instantanee, măsurate pe curba flux-volum la volume pulmonare mici (de exemplu, $\dot{V}$Emx 50), sînt normale sau către limita superioară a normalului în stadiile de debut ale bolii, pentru că plămînii, care se lasă greu destinși, revin rapid la poziția de repaus și, ca urmare, expulzează aerul cu viteză mare. Dar $\dot{V}$Emx 50 este diminuat în formele înaintate ale fibrozei interstițiale difuze, din cauza creșterii rezistenței la flux provocată de distorsiuni ale conductelor — mai ales ale celor mici — și de asociere eventuală a BPOC. Diminuarea debitelor ventilatorii nu este un semn precoce în pneumopatia interstițială difuză, ventilația maximă fiind găsită normală la

bolnavi care prezentau modificări radiologice nete, dispnee și o importantă diminuare a capacității de difuziune.

Proprietățile mecanice ale plămînilor suferă o alterare caracterizată prin creșterea reculului elastic, care are ca urmare faptul că expansiunea volumului pulmonar necesită aplicarea unei presiuni transpulmonare mai mari decît la subiectul normal (2,4,8). Aceasta modifică poziția și forma curbei volum-presiune statică, care este deviată către dreapta (presiunea transpulmonară are valori subatmosferice mai mari decît la normal la toate nivelurile volumului pulmonar cuprinse între CRF și CPT) și este mai înclinată către axa presiunilor (fig. 92). În stadiul avansat de fibroză interstițială difuză, datorită reducerii CV, curba V:P statică este totdeauna mai scundă și în unele cazuri ia forma de seceră (vezi fig. 92). Creșterea presiunii de retracție elastică se traduce la explorarea funcțională pulmonară prin diminuarea complianței pulmonare statice și creșterea presiunii inspiratorii maxime. Scăderea Cst arată că pentru a modifica volumul pulmonar cu o unitate (în domeniul de liniaritate al curbei V:P), la bolnavul cu fibroză interstițială difuză este necesară o variație mai mare a presiunii transpulmonare decît la subiectul normal: raportul $\Delta V/\Delta P$ este mai mic decît la normal. *Cst*, măsurată pe curba *V:P* obținută în inspirație, este mai redusă decît *Cst* expiratorie; diminuarea mai accentuată a Cst inspiratorie ar putea fi atribuită augmentării tensiunii superficiale la nivelul interfeței aer-lichid alveolar, unde surfactantul pulmonar a fost înlocuit de exsudat — fenomenul patologic esențial în etapa inițială a pneumopatiei interstițiale difuze. Dispariția surfactantului lasă liber jocul tensiunii superficiale, a cărei creștere tinde să reducă și să mențină redusă suprafața interfeței aer-lichid și, ca urmare, mărirea volumului pulmonar face necesară aplicarea unei presiuni mai mari decît la normal, pentru a învinge atît presiunea de retracție elastică a fibrelor din structura pereților alveolari, cît și tensiunea superficială augmentată. *Cst* inspiratorie apare mai mică decît *Cst* expiratorie, pentru că în faza expiratorie variația presiunii transpulmonare nu depinde decît de presiunea de retracție elastică a țesutului pulmonar. Complianța pulmonară dinamică este de asemenea scăzută și nu diferă de *Cst* inspiratorie, după cum nu este dependentă nici de frecvența ventilației, decît în cazuri rare. Diminuarea *Cst* este în general mai accentuată decît scăderea volumelor pulmonare statice, fapt confirmat de micșorarea complianței specifice (raportul Cst/CRF). Ambele constatări sprijină ipoteza că nu micșorarea volumului pulmonar, ci diminuarea *Cst* este un

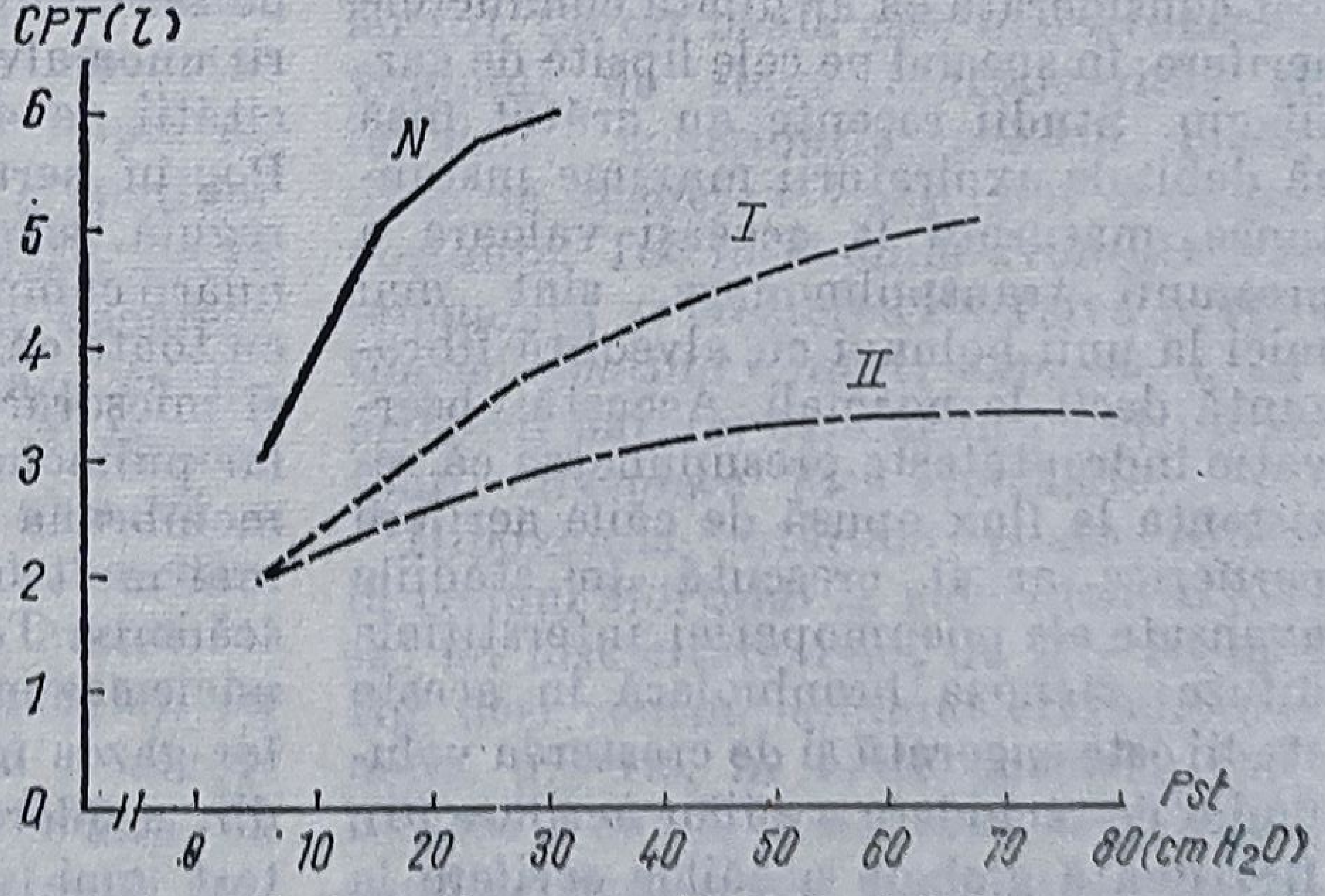


Fig. 92 — Curbe volum: presiune statică în pneumopatia interstițială difuză în stadiul inițial (I) și în stadiul avansat (II) comparativ cu aspectul normal (N).

indice precoce al fibrozei interstiţiale difuze, care precede apariţia modificărilor radiologice nete.

Creşterea PImx şi, mai ales, a coeficientului de retracţie elastică a plămînilor (raportul PImx/CPT), care pare să posede o capacitate de discriminare mai bună, fac parte de asemenea din tabloul funcţional obişnuit în fibrozele interstiţiale difuze. Deseori creşterea PImx/CPT constituie primul semn al bolii, dar există şi studii în care PImx a fost găsită în limitele de variaţie normale la bolnavi cu fibroză confirmată prin biopsie pulmonară (de altfel, limitele de variaţie ale normalului sînt foarte largi). Creşterea reculului elastic pulmonar a fost considerată că traduce rigiditatea pereţilor alveolari (expresie a producerii în cantitate mare de fibre colagenice, a formării de membrane hialine, a infiltrării celulare inflamatorii a pereţilor alveolari, a proliferării celulelor musculare netede şi a înlocuirii pneumocitelor membranoase cu celule cubice, cilindrice sau chiar stratificate), dar ea poate fi tot atît de bine consecinţa diminuării numărului de spaţii alveolare funcţionale prin fibrozarea şi agregarea alveolelor din unele zone ale plămînilor.

Mărirea reculului elastic pulmonar a fost considerată că ar dilata conductele aerifere, în special pe cele lipsite de cartilagiu. Studii recente au arătat însă că debitele expiratorii maxime instantanee, măsurate la aceeaşi valoare a presiunii transpulmonare, sînt mai mici la unii bolnavi cu alveolită fibrozantă decît la normali. Această observaţie îndreptăţeşte presupunerea că rezistenţa la flux opusă de căile aerifere periferice ar fi crescută în stadiile avansate ale pneumopatiei interstiţiale difuze; stenoza bronhiolară în aceste stadii este sugerată şi de creşterea volumului de închidere a căilor aerifere (6). Rezistenţa globală a căilor aerifere la flux se află însă în limite normale, cel puţin în cazurile în care nu se asociază bronhopneumopatia obstructivă cronică. Între alterarea proprietăţilor elastice pulmonare şi difuziunea gazelor prin membrana alveolo-capilară sau schimburile gazoase pulmonare nu pare să existe o relaţie strînsă, în schimb, creşterea reculului elastic determină augmentarea travaliului ventilator şi generează senzaţia de dispnee la efort muscular.

Difuziunea gazelor prin membrana alveolo-capilară este diminuată în pneumopatia interstiţială difuză, aceasta fiind cealaltă caracteristică funcţională majoră a sindromului. Scăderea transferului gazos prin membrana alveolo-capilară — perturbare funcţională semnalată în mod constant la toţi bolnavii cu acest sindrom, indiferent de metoda de determinare a difuziunii — a fost iniţial atribuită îngreunării transferului de gaze printr-o membrană îngroşată, fapt pentru care anomalia a fost denumită „bloc alveolo-capilar" (1). Ulterior, s-a arătat însă că grosimea membranei poate să crească de 6—8 ori comparativ cu normalul fără a împiedica difuziunea, nici măcar atît cît să producă creşterea gradientului alveolo-arterial de O_2 cu 1 mm Hg. Scăderea factorului de transfer este atribuită astăzi micşorării suprafeţei de schimb gazos, ca urmare a obliterării unor alveole (3). Investigarea capacităţii de difuziune la două nivele de Po_2 în aerul inspirat a arătat că, de regulă, scăderea Tco se datoreşte diminuării componentei de membrană (DM), cu toate că în unele cazuri s-a observat şi micşorarea volumului sanguin capilar pulmonar (Vc). Transferul CO prin membrana alveolo-capilară diminuă şi mai mult în cursul efortului muscular, scăderea Tco la efort fiind întîlnită în unele cazuri cu valori normale de transfer gazos în repaus. Potrivit unor studii, scăderea Tco în repaus ar fi un test mai sensibil pentru diagnosticul pneumopatiei interstiţiale difuze în stadiul incipient decît scăderea com-

complianței pulmonare, dar potrivit altor observații în unele tipuri de pneumopatii interstițiale tulburările de difuziune ar preceda creșterea reculului elastic, pe cînd în altele perturbările de elasticitate ar fi premergătoare scăderii difuziunii gazelor prin membrana alveolo-capilară.

Schimburile gazoase în plămîni par să fie primele perturbate în pneumopatia interstițială difuză, hipoxemia la efort fiind cu mare probabilitate primul semn funcțional de boală; abia apoi ar apărea hipoxemia în repaus și diminuarea Tco, care, la rîndul lor, precedă cu mult reducerea volumelor pulmonare (9). Hipoxemia a fost atribuită tulburărilor de difuziune prin membrana alveolo-capilară, „blocul alveolo-capilar" fiind considerat principala cauză a scăderii Pa_{O_2} la acești bolnavi. Cercetări recente au relevat însă rolul predominant al inegalității raporturilor ventilație-perfuzie din plămînii bolnavilor cu pneumopatie interstițială difuză în geneza insuficienței respiratorii pulmonare (3). Raporturile ventilație-perfuzie variază între limite anormal de largi la acești bolnavi, datorită atît distribuției spațiale neuniforme a ventilației, cît și repartiției inegale a sîngelui perfuzat. Este demn de notat că — cel puțin în stadiile inițiale ale bolii — timpii de umplere și de golire cu aer a spațiilor alveolare nu diferă semnificativ de la o unitate alveolară la alta, deoarece creșterea reculului elastic face ca lumenul conductelor aerifere să rămînă patent; ca urmare, nu se observă o neuniformitate temporală a ventilației (teste ca timpul de mixică al He, *clearance*-ul N_2 sînt normale). În schimb, rata de expansiune a alveolelor diferă de la o unitate la alta, ca urmare a diminuării complianței pereților alveolari și a reducerii consecutive a volumului unor spații alveolare. S-a calculat că îngroșarea membranei alveolo-capilare de la 1 la 8 μ ar reduce volumul alveolelor mici cu 60%, iar pe al celor de dimensiuni mijlocii cu 20%, iar îngroșarea neuniformă a pereților alveolari ar avea drept efect hipoventilația gradată a alveolelor afectate, a cărei consecință este distribuția spațial neuniformă a aerului ventilat. Dacă perfuzia alveolelor hipoventilate nu este redusă proporțional, sîngele capilar le părăsește incomplet arterializat, diferența dintre $P_{A_{O_2}}$ și Pa_{O_2} (gradientul alveolo-arterial de O_2) crește și poate da naștere la hipoxemie. Contribuția tulburărilor de difuziune la hipoxemie pare să se exercite în unitățile cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ scăzut, în care diminuarea Tl — fie chiar moderată — accentuează scăderea presiunii parțiale a O_2 în sîngele care părăsește alveolele cu $P_{A_{O_2}}$ mică. Alt mecanism care contribuie la producerea hipoxemiei în pneumopatia interstițială difuză este scurtcircuitul dreapta-stînga, determinat de conservarea, mai mult ori mai puțin integrală, a perfuziei în spațiile alveolare obliterate sau distruse odată cu progresiunea bolii, precum și de stabilirea de anastomoze bronho-pulmonare consecutive amputării patului capilar (5). Cu cît boala este mai avansată, volumul de sînge scurtcircuitat și, implicit, contribuția acestui mecanism la scăderea Pa_{O_2}, sînt mai importante. Tot în stadiile avansate este semnalată și creșterea excesivă a ventilației spațiului mort, expresie a suprimării patului capilar în pereții unor spații alveolare încă ventilate.

Hipoxemia arterială poate coborî în timpul efortului la valori foarte joase: au fost citate Pa_{O_2} de 20—35 mm Hg, deși ventilația/minut crește foarte mult, practic, în toate cazurile. Prăbușirea Pa_{O_2} la solicitarea metabolică suplimentară a fost atribuită scurtării timpului de contact dintre sînge și aerul alveolar, în condițiile creșterii

debitului cardiac şi ale diminuării patului capilar pulmonar. Augmentarea debitului cardiac determinată de efort face să crească apreciabil viteza de tranzit a sîngelui prin patul capilar pulmonar, cu atît mai mult cu cît acesta din urmă este amputat considerabil, ca urmare a remanierilor structurale induse de boală. Reducerea timpului de tranzit de la 0,7 la 0,3 secunde împiedică echilibrarea completă a Po_2 din sîngele venos amestecat cu Po_2 din aerul alveolar, rezultînd hipoxemie. Această explicaţie este sprijinită şi de constatarea frecventă a hipertensiunii arteriale pulmonare, efect al aceleiaşi amputări a patului capilar pulmonar. Alte mecanisme care ar putea juca un rol în producerea hipoxemiei la efort sînt îngreunarea transferului gazos prin membrana alveolo-capilară (prezenţa unui defect de difuziune ar împiedica echilibrarea presiunilor parţiale ale O_2 din sînge şi aerul alveolar la valori ale timpului de contact de 0,3 secunde sau mai mari, care însă sînt suficiente pentru realizarea hematozei la subiectul normal) şi accentuarea neuniformităţii raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ în teritoriile fibrozate, în care ventilaţia nu poate creşte în măsura creşterii debitului sanguin prin capilare.

Majoritatea bolnavilor cu pneumopatie interstiţială difuză hiperventilează în repaus, iar creşterea ventilaţiei/minut devine excesivă la efort. Creşterea $\dot{V}E$ nu pare a fi provocată de stimulul hipoxic plecat de la chemoceptorii periferici, pentru că inspirarea de amestec gazos îmbogăţit în O_2 (respiraţie în amestec hiperoxic) nu atenuează hiperventilaţia. Aceasta pare mai curînd dependentă de impulsurile proprioceptive cu punct de plecare în plămînii remaniaţi. Unii autori susţin că hiperventilaţia s-ar asocia sistematic cu scăderea $Paco_2$, în timp ce alte studii semnalează normocapnie. Creşterea ventilaţiei/minut fără scăderea concomitentă a $Paco_2$ denotă existenţa unui spaţiu mort alveolar crescut, care la rîndul lui reflectă neuniformitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$, relevînd ponderea unităţilor ventilate fără a fi perfuzate, sau ventilate în exces faţă de perfuzia lor.

Perturbările funcţiei pulmonare în pneumopatia interstiţială difuză se caracterizează, deci, prin scăderea capacităţii de difuziune şi creşterea reculului elastic pulmonar, diminuarea volumelor pulmonare statice, păstrarea sau reducerea proporţional mai mică a ventilaţiei maxime, hiperventilaţie de repaus accentuată de efort şi hipoxemie cu sau fără hipocapnie. Mecanismul principal de producere al insuficienţei respiratorii îl constituie neuniformitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ în plămîni, dar şi îngreunarea transferului gazos prin membrana alveolo-capilară joacă un rol. Dispneea, care apare precoce în cursul acestui sindrom, este consecinţa hiperventilaţiei şi a creşterii presiunii de retracţie elastică a plămînilor. Semnele funcţionale întîlnite în stadiul iniţial al bolii — deseori relevat clinic prin dispnee la efort, iar radiologic, printr-o fină reticulaţie sau numai prin accentuarea desenului pulmonar — sînt hipoxemia de efort, diminuarea Tco, creşterea coeficientului de retracţie elastică sau scăderea Cst. Ulterior, apare hipoxemia în repaus şi, într-un stadiu mai avansat, reducerea volumelor pulmonare statice. În formele tardive ale bolii, tabloul funcţional pulmonar poate fi modificat de instalarea bronhopneumopatiei obstructive cronice.

S-a încercat discriminarea diferitelor afecţiuni cuprinse sub termenul generic de pneumopatie interstiţială difuză. Astfel, comportarea la efortul muscular ar permite să se diferenţieze fibrozele interstiţiale difuze de granulomatozele interstiţiale de etiologie diferită, primele fiind caracterizate prin accentuarea considerabilă a hipo-

xemiei la efort, în timp ce în granulomatoze Pa_{O_2} nu s-ar modifica semnificativ. Gradientul alveolo-arterial de O_2 ar prezenta modificări asemănătoare, iar presiunea arterială medie în artera pulmonară crește la efort în fibroze. Deosebirile observate pot fi atribuite faptului că în fibrozele interstițiale difuze patul capilar este redus anatomic într-o măsură mult mai mare decît în procesele granulomatoase difuze, ceea ce explică accentuarea hipoxemiei la efort (scurtarea timpului de contact) și creșterea presiunii arteriale pulmonare (7).

OBSERVAȚIA 3 prezintă tabloul funcțional pulmonar tipic al unei fibroze interstițiale difuze de tip Hamman-Rich.

M.I., bărbat de 50 de ani, funcționar, dispnee de efort progresivă de 6 luni (la data explorării dispnee gradul II), însoțită de tuse seacă, rebelă la tratament. Radiografia pulmonară relevă o accentuare difuză a desenului pulmonar în ambele cîmpuri.

Volume pulmonare statice

CV: 3 760 ml (72,3%)
VR: 1 010 ml (55,0%)
CPT: 4 770 ml (65,7%)
VR/CPT: 21,1 (normal 26,4)

Debite ventilatorii

VEMS: 3 240 ml
$\frac{VEMS \times 100}{CV}$: 86,2 (normal 73,5)
$\dot{V}$mx: 97,2 $l.min^{-1}$ (85,0%)
PEFR: 9,7 $l.s^{-1}$ (normal > 8,0)
$\dot{V}Em_x$ 50: 4,7 $l.s^{-1}$ (normal > 3,5)

Mecanică pulmonară

Cst: 0,140 l. cm H_2O^{-1} (61,0%)
PImx: 72,0 cm H_2O (256,0%)
PImx/CPT: 15,1 cm $H_2O.l^{-1}$ CPT (normal 3,8)
Raw: 1,4 cm $H_2O.l^{-1}.s^{-1}$ (normal < 3,0)
Rperif: 1,06 cm $H_2O.l^{-1}.s^{-1}$ (normal 1,0)

Difuziune

TcoSB 12,6 ml CO.min^{-1}.mm Hg^{-1} (43,6%)

Schimburi gazoase

$\dot{V}E$ repaus: 11,6 $l.min^{-1}$ (151,5%)
$\dot{V}E/\dot{V}o_2$: 42,4 (normal 28,0)
f: 21,0
$\dot{V}sm/\dot{V}E$: 51,8 (normal 33,0)
Vsm: 278,0 ml (183,0%)
Pa_{O_2} repaus: 68,0 mm Hg (normal 87,5)
Pa_{O_2} efort: 48,0 mm Hg (la 60 $W.s^{-1}$)
Pa_{CO_2} repaus: 33,0 mm Hg (normal 38,0)
$P(A-a)_{O_2}$: 36,0 mm Hg (normal 13,7)

Interpretare. Insuficiență pulmonară manifestă parțială, în cadrul unui sindrom restrictiv cu rigiditate pulmonară, scăderea capacității de difuziune a membranei alveolo-capilare și neuniformitate a raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$. Acest diagnostic rezultă din datele menționate anterior: reducerea moderată a CV, mai accentuată a VR, cu debite ventilatorii în limite normale și raport VEMS/CV crescut; creșterea excesivă a reculului elastic pulmonar, relevată de diminuarea (moderată) a Cst, dar mai ales de creșterea foarte netă a PImx și a PImx/CPT; diminuarea capacității de difuziune semnalată de scăderea marcată a Tco; lipsa de modificări ale rezistenței globale la flux în căile aerifere și ale rezistenței opuse de căile aerifere periferice; hipoxemia marcată (și hipocapnie) în repaus, care devine severă la un efort muscular de putere medie (60 $w.s.^{-1}$); gradientul alveolo-arterial de O_2 crescut, probabil datorită distribuției neuniforme a raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$, care este răspunzătoare și de creșterea raportului $\dot{V}sm/\dot{V}E$ (hiperventilație de spațiu mort); hiperventilație de repaus.

OBSERVAȚIA 4 prezintă modificările funcționale pulmonare într-o pneumopatie interstițială difuză cu sindrom obstructiv asociat.

E.S., bărbat de 51 de ani, zootehnician; dispnee de 2 ani, tușitor cronic.

Volume pulmonare statice

CV: 2 170 ml (50,0%)
VR: 1 540 ml (97,0%)
CPT: 3 710 ml (62,5%)
VR/CPT: 41,5 (normal 26,8)

Debite ventilatorii

VEMS: 1 430 ml

$\frac{\text{VEMS} \times 100}{\text{CV}}$: 66,0 (normal 73,5)

$\dot{V}$mx: 42,9 l. min^{-1} (45,6%)
PEFR: 5,2 $l.s^{-1}$ (normal > 8,0)
$\dot{V}$Emx 50: 1,0 $l.s^{-1}$ (normal > 3,2)

Mecanică pulmonară

Cst: 0,090 l. cm H_2O^{-1} (46,8%)
PImx: 42,5 cm H_2O (158,5%)
PImx/CPT 11,5 cm $H_2O.l^{-1}$ CPT (normal 4,5)
Raw: 1,8 cm $H_2O.l^{-1}.s^{-1}$ (normal < 3,0)
Rperif: 4,6 cm $H_2O.l^{-1}.s^{-1}$ (normal 1,0)

Difuziunea

T_{COSB} : 15,1 ml CO.min^{-1}. mm Hg^{-1} (58,0%)

Schimburi gazoase

Pa_{O_2} repaus: 64,5 mm Hg (normal 87,1)
Pa_{CO_2} repaus: 40,5 mm Hg (normal 38±2)

Interpretare. Diminuarea severă a CV, cu păstrarea VR în limite normale (imobilizare de spații alveolare deschise), diminuarea VEMS și a raportului VEMS/CV, dar mai ales a $\dot{V}$Emx 50, cu creșterea considerabilă a rezistenței la flux în căile aerifere periferice, semnalînd prezența unui sindrom obstructiv distal în cadrul disfuncției ventilatorii restrictive cu rigiditate pulmonară și tulburări de difuziune.

Bibliografie selectivă

1. AUSTRIAN, R., McCLEMENT, J. M., RENZETTI, A. D., DONALD, K. W., RILEY, R. L., COURNAND, A. — *Amer. J. Med.*, 1951, *11*, 667.
2. DUȚU, ȘT. — *Stud. Cercet. Med. Internă*, 1961, *2*, 4, 475.
3. FINLEY, T. M., SWENSON, E. W., COMROE, J. H. JR. — *J. clin. Invest.*, 1962, *41*, 618.
4. GIBSON, G. J., PRIDE, N. B. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1977, *116*, 637—648.
5. MOTLEY, H. L. — *Med. thorac.*, 1964, *21*, 65.
6. OSTROW, D., CHERNIACK, R. M. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1973, *108*, 205.
7. WEITZENBLUM, E., HIRTH, C., EL GHARBI, T., PARINI, J. P., OUDET, P. — *Rev. franç. Mal. resp.*, 1974, *2*, 831.
8. YERNAULT, J. C., de JONGHE, M., de COSTER, A., ENGLERT, M. — *Bull. Physiopath. Resp.*, 1975, *11*, 231.
9. ZOHMAN, L. R., WILLIAMS, H. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1959, *80*, 700.

Sarcoidoza pulmonară

Sarcoidoza determină într-un număr redus de cazuri modificări radiologice tipice fibrozei pulmonare difuze și un tablou funcțional pulmonar asemănător celui din pneumopatia interstițială difuză (a se vedea acest subcapitol). Alteori se prezintă sub forma unei adenopatii hilare, neînsoțită de semne radiologice de interesare a parenchimului pulmonar și, în sfîrșit alteori, sub forma unor modificări parenchimatoase difuze, dar discrete, de tip reticulo-nodular (3).

Studiile efectuate la bolnavi cu adenopatie hilară fără interesare aparentă a țesutului pulmonar, au semnalat, inconstant, modificări ale volumului pulmonar și, frecvent, reduceri ale debitelor ventilatorii, diminuarea complianței pulmonare statice (2) și a capacității de difuziune, în absența simptomelor clinice. Confruntările morfo-funcționale, efectuate pe baza datelor obținute prin biopsie pulmonară, au relevat alterări structurale pulmonare în cazurile cu diminuare a Cst și Tco, care nu aveau corespondențe clinico-radiologice.

La bolnavii cu sarcoidoză cu interesare parenchimatoasă difuză de tip reticulo-nodular (cu sau fără adenopatie hilară), care dura de cel mult doi ani, perturbările funcționale pulmonare au fost disproporționat de mari în raport cu modicitatea tabloului clinico-radiologic (4). Ele au reprodus la o scară mai mică anomaliile întîlnite în pneumopatia interstițială difuză: diminuarea volumelor pulmonare statice, cu scădere mai marcată a CV decît a VR, valori normale ori numai ușor diminuate ale ventilației maxime, diminuarea Cst, disproporționată față de reducerea volumului pulmonar, diminuarea Tco în repaus ori numai la efort, creșterea gradientului alveolo-arterial de O_2 și hipoxemie arterială la efort; dar, spre deosebire de fibrozele interstițiale difuze, presiunile în circulația pulmonară au fost găsite normale și nu au fost citate alte anomalii hemodinamice. Amploarea și intensitatea perturbărilor funcționale observate la această categorie de bolnavi pune încă odată în evidență sensibilitatea mare a testelor funcționale pulmonare (superioară metodei radiologice) pentru decelarea precoce a leziunilor difuze ale parenchimului pulmonar și, în același timp, subliniază necesitatea investigării funcționale pentru corecta evaluare a interesării plămînului în sarcoidoză.

La bolnavii cu fibroză pulmonară constituită, dispoziția peribronhiolară a granuloamelor determină stenoza căilor aerifere mici. Explorarea funcțională pulmonară pune în evidență semnele de obstrucție periferică: dependența complianței pulmonare de frecvența ventilației, diminuarea debitelor expiratorii instantanee maxime la volum pulmonar mic ($\dot{V}Emx$ 50), tulburări de distribuție a aerului inspirat în plămîni, creșterea rezistenței opusă la fluxul de aer de conductele aerifere periferice (1), insuficient de marcată însă ca să provoace și creșterea rezistenței globale.

OBSERVAȚIA 5 prezintă un caz tipic de sarcoidoză pulmonară din această categorie.

B.I., bărbat de 28 de ani, adenopatie hilară, opacități nodulare diseminate în ambii cîmpi pulmonari, biopsie ganglionară — sarcoidoză.

Volume pulmonare statice

CV: 4 050 ml (73,3%)
VR: 1 030 ml (74,0%)
CPT: 5 080 ml (81,4%)
VR/CPT: 20,2 (normal 22,2)

Debite ventilatorii

VEMS: 2 760 ml
$\frac{VEMS \times 100}{CV}$: 73,5 (normal 80 ± 10)
$\dot{V}$mx: 82,8 $l.min^{-1}$ (70,5%)
PEFR: 8,7 $l.s^{-1}$ (normal > 8,0)
$\dot{V}$Emx 50: 3,0 $l.s^{-1}$ (normal > 4,5)

Mecanică pulmonară

Cst: 0,100 l.cm H_2O^{-1} (45,3%)
Cdin: 0,065 l.cm H_2O^{-1}
Cst/Cdin: 1,47 (normal < 1,25)
PImx: 66,0 cm H_2O (206,0%)
PImx/CPT: 13,0 (normal 5,1)
Raw: 1,7 cm $H_2O.l^{-1}.s^{-1}$ (normal < 3,0)
Rperif: 2,3 cm $H_2O.l^{-1}.s^{-1}$ (normal 1,0)

Difuziune prin membrana alveolo-capilară

Tco: 10,0 ml CO.min^{-1} .mm Hg^{-1} (30,6%)

Gaze sanguine

Pao_2: 72 mm Hg (normal 97)
$Paco_2$: 37 mm Hg (normal 38 ± 2)
$P(A-a)O_2$: 25 mm Hg (normal 6)

Interpretare. Rigiditatea pulmonară, relevată de scăderea Cst și de creșterea PImx și a raportului PImx/CPT și îngreunarea transferului gazos prin membrana alveolo-capilară (Tco diminuat), se asociază cu:

— dependența complianței de frecvența ventilației (raport Cst/Cdin crescut);

La bolnavii cu sarcoidoză cu interesare parenchimatoasă difuză de tip reticulo-nodular (cu sau fără adenopatie hilară), care dura de cel mult doi ani, perturbările funcţionale pulmonare au fost disproporţionat de mari în raport cu modicitatea tabloului clinico-radiologic (4). Ele au reprodus la o scară mai mică anomaliile întîlnite în pneumopatia interstiţială difuză: diminuarea volumelor pulmonare statice, cu scădere mai marcată a CV decît a VR, valori normale ori numai uşor diminuate ale ventilaţiei maxime, diminuarea Cst, disproporţionată faţă de reducerea volumului pulmonar, diminuarea Tco în repaus ori numai la efort, creşterea gradientului alveolo-arterial de O_2 şi hipoxemie arterială la efort; dar, spre deosebire de fibrozele interstiţiale difuze, presiunile în circulaţia pulmonară au fost găsite normale şi nu au fost citate alte anomalii hemodinamice. Amploarea şi intensitatea perturbărilor funcţionale observate la această categorie de bolnavi pune încă odată în evidenţă sensibilitatea mare a testelor funcţionale pulmonare (superioară metodei radiologice) pentru decelarea precoce a leziunilor difuze ale parenchimului pulmonar şi, în acelaşi timp, subliniază necesitatea investigării funcţionale pentru corecta evaluare a interesării plămînului în sarcoidoză.

La bolnavii cu fibroză pulmonară constituită, dispoziţia peribronhiolară a granuloamelor determină stenoza căilor aerifere mici. Explorarea funcţională pulmonară pune în evidenţă semnele de obstrucţie periferică: dependenţa complianţei pulmonare de frecvenţa ventilaţiei, diminuarea debitelor expiratorii instantanee maxime la volum pulmonar mic ($\dot{V}$Emx 50), tulburări de distribuţie a aerului inspirat în plămîni, creşterea rezistenţei opusă la fluxul de aer de conductele aerifere periferice (1), insuficient de marcată însă ca să provoace şi creşterea rezistenţei globale.

OBSERVAŢIA 5 prezintă un caz tipic de sarcoidoză pulmonară din această categorie.

B.I., bărbat de 28 de ani, adenopatie hilară, opacităţi nodulare diseminate în ambii cîmpi pulmonari, biopsie ganglionară — sarcoidoză.

Volume pulmonare statice

CV:	4 050 ml (73,3%)
VR:	1 030 ml (74,0%)
CPT:	5 080 ml (81,4%)
VR/CPT:	20,2 (normal 22,2)

Debite ventilatorii

VEMS:	2 760 ml
$\frac{\text{VEMS} \times 100}{\text{CV}}$:	73,5 (normal 80 ± 10)
$\dot{V}$mx:	82,8 $l.min^{-1}$ (70,5%)
PEFR:	8,7 $l.s^{-1}$ (normal > 8,0)
$\dot{V}$Emx 50:	3,0 $l.s^{-1}$ (normal > 4,5)

Mecanică pulmonară

Cst:	0,100 l.cm H_2O^{-1} (45,3%)
Cdin:	0,065 l.cm H_2O^{-1}
Cst/Cdin:	1,47 (normal < 1,25)
PImx:	66,0 cm H_2O (206,0%)
PImx/CPT:	13,0 (normal 5,1)
Raw:	1,7 cm $H_2O.l^{-1}.s^{-1}$ (normal<3,0)
Rperif:	2,3 cm $H_2O.l^{-1}.s^{-1}$ (normal 1,0)

Difuziune prin membrana alveolo-capilară

Tco: 10,0 ml CO.min^{-1} .mm Hg^{-1} (30,6%)

Gaze sanguine

Pa_{O_2}:	72 mm Hg (normal 97)
Pa_{CO_2}:	37 mm Hg (normal 38 ± 2)
$P(A-a)O_2$:	25 mm Hg (normal 6)

Interpretare. Rigiditatea pulmonară, relevată de scăderea Cst şi de creşterea PImx şi a raportului PImx/CPT şi îngreunarea transferului gazos prin membrana alveolo-capilară (Tco diminuat), se asociază cu:

— dependenţa complianţei de frecvenţa ventilaţiei (raport Cst/Cdin crescut);

— diminuarea $\dot{V}$Emx 50 (deși VEMS rămîne la limita inferioară a normalului) și

— creșterea rezistenței periferice, care nu este însă atît de marcată încît să determine augmentarea rezistenței globale la flux (Raw normal).

Diagnostic funcțional: sindrom obstructiv distal discret (pus în evidență numai de teste funcționale mai sensibile decît VEMS), asociat cu creșterea reculului elastic pulmonar și scăderea capacității de difuziune; hipoxemie arterială moderată de repaus.

Bibliografie selectivă

1. MILLER, A., TEIRSTEIN, A., JACKLER, I., SILTZBACH, L. — Proc. of The VI[th] Intern. Conf. on Sarcoidosis, 1974, University of Tokyo Press, p. 421.
2. SELLERS, R. D., SIEBENS, A. A. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1965, *91*, 660.
3. SVANBORG, N. — *Acta med. scand.*, 1961, *suppl.* 366.
4. YOUNG, R. C. JR., CARR, C., SHELTON, T. G., MANN, M., FERRIN, A., LAUREY, J. R., HARDEN, K. A. — *Amer, Rev. Resp. Dis.*, 1967, *95*, 224.

Pneumopatiile acute

Pneumonia lobară a fost amplu studiată din punct de vedere funcțional. Astfel este bine cunoscută hipoxemia arterială, explicată prin menținerea perfuziei în capilarele alveolelor excluse de la ventilație (hiperemia din faza de hepatizație roșie a pneumoniei), realizînd un șunt intrapulmonar dreapta-stînga (1). Volumele pulmonare statice sînt reduse, dar scăderea complianței pulmonare este mult mai mare decît restricția volumetrică în stadiul acut al bolii (3), sugerînd că aceasta afectează mult mai mult parenchim pulmonar decît apare pe radiografie. În același sens pledează și diminuarea considerabilă a capacității de difuziune prin membrana alveolo-capilară, precum și reducerea marcată a consumului de O_2 în plămînul afectat, evidențiată de studiile bronhospirometrice. În faza de rezoluție, reajustările fiziologice tind să normalizeze raporturile $\dot{V}/\dot{Q}$ și, concomitent, revine la normal și saturația cu O_2 a sîngelui arterial (2).

Pneumonia acută virotică provoacă diminuarea capacității de difuziune prin membrana alveolo-capilară atît în perioada de stare a bolii, cît și după aparenta rezoluție clinică și radiologică. Tco a fost găsit diminuat și după mai multe luni de la dispariția imaginii radiologice anormale, scăderea interesînd nu numai valoarea absolută a factorului de transfer, dar și raportul dintre Tco și volumul pulmonar măsurat, astfel de anomalii nefiind semnalate după pneumonia bacteriană. Diminuarea Tco pune în evidență importanța interesării peretelui alveolar în această afecțiune și, totodată, lentoarea procesului de revenire la normal a modificărilor induse în stratul de celule alveolare și în interstițiul alveolar. Persistența anomaliei mai multe luni după episodul acut sugerează posibilitatea ca, în unele cazuri, pneumonia virotică să evolueze către o pneumopatie interstițială difuză, de tipul pneumoniei histiocitare descuamative.

Bibliografie selectivă

1. BERVEN, H. — *Acta. med. scand.*, 1962, *172*, *suppl.* 382.
2. CALP, C. R., PARK, S. S., WILLIAMS, M. H. jr.. — *Amer. Rev. Resp., Dis.*, 1962, *85*, 808.
3. MARSHALL, R., CHRISTIE, R. V. — *Clin. Sci.*, 1954, *13*, 403.

Cancerul bronho-pulmonar

Perturbările funcției respiratorii a plămînului nu apar decît atunci cînd procesul neoplazic s-a extins, prezintă diseminări multiple bilaterale sau determină stenoza unei bronhii primitive. Anomaliile menționate în literatură sînt dintre cele mai variate (1). În unele cazuri, tabloul este dominat de tulburări restrictive — dependente de mărimea parenchimului pulmonar scos din activitate —, caracterizate prin diminuarea volumului pulmonar, reducerea proporțională a ventilației maxime, cu păstrarea unor valori normale, sau doar ușor diminuate, ale capacității de difuziune și ale complianței pulmonare. Limfangita carcinomatoasă se asociază cu diminuarea capacității de difuziune și a complianței pulmonare statice, volumele pulmonare și debitele de vîrf sînt normale, dar alterarea proprietăților elastice și a difuziunii prin membrana alveolo-capilară pot preceda apariția radiografică a reticulației, care corespunde umplerii limfaticelor cu celule tumorale. Infiltrarea peretelui alveolar cu celule leucemice determină diminuarea factorului de transfer gazos — de multe ori singura anomalie găsită la un examen funcțional pulmonar amplu — semnalînd procesul înainte de a fi devenit evident radiologic și explicînd dispneea acuzată de bolnav. Procesele tumorale care provoacă obstrucție bronșică se traduc la investigația funcțională pulmonară prin tulburări corespunzătoare, a căror intensitate este însă rareori marcată. Semnele obstructive importante întîlnite la bolnavii cu neoplasm bronhopulmonar sînt de obicei determinate de preexistența bronhopneumopatiei obstructive cronice, care — dat fiind grupa de vîrstă din care fac parte bolnavii — este frecvent asociată cancerului bronho-pulmonar. Importanța perturbărilor funcționale provocate de BPOC influențează evaluarea riscului operator la bolnavii cu indicație de exereză pulmonară (2).

Modificările perfuziei pulmonare sînt relativ frecvent întîlnite în plămînul afectat de cancer, care oferă deseori tabloul funcțional tipic al hiperventilației ($\dot{V}E$ crescut, $\dot{V}o_2$ diminuat) la examenul bronhospirografic pe plămîn separat. Nu rareori însă, există modificări importante ale circulației pulmonare și în plămînul opus, datorate fie unei diseminări a procesului neoplazic — uneori fără expresie radiologică — fie remanierilor provocate de afecțiuni bronho-pulmonare anterioare (tuberculoză), sau actuale (cea mai frecventă fiind BPOC). Importanța amputării perfuziei este evaluată prin examenul bronhospirografic, pe baza reducerii prelevării de O_2 ($\dot{V}o_2$) de către plămînul neafectat de cancer, sau pe baza diminuării radioactivității la același nivel în urma injectării i.v. de particule ori de gaze radioactive, ambele exprimate în procente din valoarea globală (valorile normale sînt 55% pentru plămînul drept și 45% pentru cel stîng).

Atitudinea terapeutică chirurgicală depinde de multe ori de rezultatele investigației funcției respiratorii pe plămîni separați. În general, evaluarea riscului funcțional la care este supus bolnavul căruia i se indică o exereză pulmonară se sprijină pe datele obținute la investigații globale de rutină (determinarea volumelor pulmonare statice și a debitelor ventilatorii de vîrf, determinarea gazelor sanguine în repaus și la efort muscular). Cînd rezultatele acestor teste prezintă abateri importante de la normal (scăderi ale Vmx cu mai mult de 50% din valoarea teoretică, semne de obstrucție la fluxul de aer care determină reducerea raportului VEMS × 100/CV sub

Cancerul bronho-pulmonar

Perturbările funcției respiratorii a plămînului nu apar decît atunci cînd procesul neoplazic s-a extins, prezintă diseminări multiple bilaterale sau determină stenoza unei bronhii primitive. Anomaliile menționate în literatură sînt dintre cele mai variate (1). În unele cazuri, tabloul este dominat de tulburări restrictive — dependente de mărimea parenchimului pulmonar scos din activitate —, caracterizate prin diminuarea volumului pulmonar, reducerea proporțională a ventilației maxime, cu păstrarea unor valori normale, sau doar ușor diminuate, ale capacității de difuziune și ale complianței pulmonare. Limfangita carcinomatoasă se asociază cu diminuarea capacității de difuziune și a complianței pulmonare statice, volumele pulmonare și debitele de vîrf sînt normale, dar alterarea proprietăților elastice și a difuziunii prin membrana alveolo-capilară pot preceda apariția radiografică a reticulației, care corespunde umplerii limfaticelor cu celule tumorale. Infiltrarea peretelui alveolar cu celule leucemice determină diminuarea factorului de transfer gazos — de multe ori singura anomalie găsită la un examen funcțional pulmonar amplu — semnalînd procesul înainte de a fi devenit evident radiologic și explicînd dispneea acuzată de bolnav. Procesele tumorale care provoacă obstrucție bronșică se traduc la investigația funcțională pulmonară prin tulburări corespunzătoare, a căror intensitate este însă rareori marcată. Semnele obstructive importante întîlnite la bolnavii cu neoplasm bronho-pulmonar sînt de obicei determinate de preexistența bronhopneumopatiei obstructive cronice, care — dat fiind grupa de vîrstă din care fac parte bolnavii — este frecvent asociată cancerului bronho-pulmonar. Importanța perturbărilor funcționale provocate de BPOC influențează evaluarea riscului operator la bolnavii cu indicație de exereză pulmonară (2).

Modificările perfuziei pulmonare sînt relativ frecvent întîlnite în plămînul afectat de cancer, care oferă deseori tabloul funcțional tipic al hiperventilației ($\dot{V}E$ crescut, $\dot{V}o_2$ diminuat) la examenul bronhospirografic pe plămîn separat. Nu rareori însă, există modificări importante ale circulației pulmonare și în plămînul opus, datorate fie unei diseminări a procesului neoplazic — uneori fără expresie radiologică — fie remanierilor provocate de afecțiuni bronho-pulmonare anterioare (tuberculoză), sau actuale (cea mai frecventă fiind BPOC). Importanța amputării perfuziei este evaluată prin examenul bronhospirografic, pe baza reducerii prelevării de O_2 ($\dot{V}o_2$) de către plămînul neafectat de cancer, sau pe baza diminuării radioactivității la același nivel în urma injectării i.v. de particule ori de gaze radioactive, ambele exprimate în procente din valoarea globală (valorile normale sînt 55% pentru plămînul drept și 45% pentru cel stîng).

Atitudinea terapeutică chirurgicală depinde de multe ori de rezultatele investigației funcției respiratorii pe plămîni separați. În general, evaluarea riscului funcțional la care este supus bolnavul căruia i se indică o exereză pulmonară se sprijină pe datele obținute la investigații globale de rutină (determinarea volumelor pulmonare statice și a debitelor ventilatorii de vîrf, determinarea gazelor sanguine în repaus și la efort muscular). Cînd rezultatele acestor teste prezintă abateri importante de la normal (scăderi ale Vmx cu mai mult de 50% din valoarea teoretică, semne de obstrucție la fluxul de aer care determină reducerea raportului VEMS × 100/CV sub

50% şi, mai ales, reduceri ale Pao_2 la efort muscular), devine necesar să se aprecieze participarea fiecărui plămîn la schimburile gazoase. Hipoxemia severă în repaus, mai ales cînd este asociată cu hipercapnie (Pao_2 sub 60 mm Hg, $Paco_2$ mai mare de 45 mm Hg) reprezintă contraindicaţii operatorii.

Bibliografie selectivă

1. GREEN R. A., NICHOLS, N. J., KING, E. J. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1959, *80*, 895.
2. STUPCANU, C., ARBORE, GEORGETA ARBORE, A., IVANOV, GH., MANGIULEA, V., CUCU, I., DINCĂ, GH., GHEORGHIU V. — *Ftiziologia*, 1964, *13*, 219.

Plămînul restant după pneumonectomie

Pneumonectomia, practicată în tratamentul cancerului pulmonar şi al altor afecţiuni pulmonare cronice, a oferit posibilitatea de a studia efectele reducerii numărului de spaţii alveolare asupra volumelor pulmonare, debitelor ventilatorii, proprietăţilor mecanice pulmonare, capacităţii de difuziune a gazelor şi schimburilor gazoase în repaus şi, mai ales, la efort. Studiile întreprinse au contribuit la o mai bună cunoaştere a modalităţilor de compensare a unor deficite funcţionale pulmonare şi la o mai bună înţelegere a semnificaţiei unor abateri de la normal relevate de explorarea funcţională pulmonară.

Volumele pulmonare statice ale plămînului restant (4) (7) au fost găsite mai mari decît valorile prezise pentru un singur plămîn (55% din valoarea teoretică globală cînd plămînul restant este cel drept şi 45% cînd este cel stîng). Volumul rezidual a fost în general mai mare decît CV, traducînd tendinţa la hiperinflaţie prin tracţiune crescută asupra pereţilor spaţiilor alveolare, care — reduse ca număr — trebuie să rehabiteze, cel puţin parţial, spaţiul lăsat gol în cavitatea toracică prin exereza unui plămîn. Mărimea volumului plămînului restant a depins în mare măsură de starea mediastinului, care uneori este fixat (procese de mediastinită), alteori poate fi deviat către hemitoracele deshabitat, dar a fost condiţionată şi de producerea unei eventuale hernieri a ţesutului pulmonar restant în hemitoracele opus (4). Debitele ventilatorii maxime, VEMS şi $\dot{V}mx$, au fost de asemenea mai mari decît valorile corespunzătoare pentru un singur plămîn, în cazuri excepţionale egalînd chiar valoarea teoretică globală (4) (7). Cum era de aşteptat, considerînd debitele ventilatorii mari, rezistenţa opusă la flux de căile aerifere a fost în limite normale. Distribuţia aerului inspirat a fost normală în toate cazurile examinate de noi, cu excepţia acelora în care se asocia o bronşită cronică, iar difuziunea gazelor prin membrana alveolo-capilară a fost fie normală, fie redusă proporţional cu volumul pulmonar (3). Deşi este discutabil dacă variaţiile ventilatorii ale presiunii esofagiene la individul pneumonectomizat traduc corect variaţiile presiunii pleurale, totuşi complianţa pulmonară, astfel determinată, a coborît sub valoarea prezisă proporţional cu numărul de segmente pulmonare îndepărtate (5). În sfîrşit, presiunile parţiale ale gazelor sanguine au fost normale în repaus şi la efort muscular, este drept cu preţul hiperventilaţiei. Adaptarea la efort a subiectului pneumonectomizat a corespuns în linii mari ventilaţiei maxime conservate. Dispneea de efort acuzată de unii pneumonectomizaţi poate fi atribuită hiperventilaţiei, raportul $\dot{V}/\dot{V}o_2$ la efort

fiind crescut practic totdeauna la aceşti bolnavi.

Observaţiile privind proprietăţile mecanice şi schimburile gazoase în plămîni arată că mărirea VR la pneumonectomizaţi traduce hiperinflaţia pulmonară, dar aceasta nu este consecinţa emfizemului, deoarece valorile normale ale Cst şi Tco, precum şi faptul că Cdin nu este dependentă de frecvenţă, arată că septurile alveolare nu sînt distruse. Studii longitudinale (6) au arătat că la 10 ani după efectuarea pneumonectomiei, Tco era în limite normale, argument important pentru a îndepărta ipoteza că hiperinflaţia observată după îndepărtarea unui plămîn ar fi provocată de rupturi septale.

Datele funcţionale obţinute şi corelaţia lor cu aspectul morfopatologic al piesei de exereză sprijină afirmaţia că emfizemul nu este consecinţa condiţiilor particulare ce iau naştere în torace în urma îndepărtării unui plămîn, ci poate apărea la un pneumonectomizat exact în aceleaşi condiţii ca la un individ cu ambii plămîni. Considerînd vîrsta la care se practică cele mai multe pneumonectomii, este foarte probabil că emfizemul pulmonar găsit la unii bolnavi operaţi să fi preexistat actului operator. Reducerea la jumătate a patului capilar pulmonar este responsabilă de creşterea presiunii arteriale pulmonare la efort (1) (2), în aceste condiţii fluxul sanguin prin patul vascular restant fiind dublat. Creşterea presiunii pulmonare este o cauză importantă a dispneei de efort a pneumonectomizaţilor, a căror capacitate de adaptare la efort muscular este limitată mai curînd de factorul circulator decît de ventilaţie. În absenţa BPOC creşterea presiunii pulmonare rămîne însă moderată şi pare puţin probabil să ducă la apariţia cordului pulmonar cronic (2).

Bibliografie selectivă

1. COURNAND, A., RILEY, R. L., HIMMELSTEIN, A., AUSTRIAN, R. — *J. thorac. Surg.*, 1950, *19*, 80.
2. DENOLIN, H. — *Acta cardiol. (Brux.)*, 1961, *suppl.* 10.
3. DIETIKER, F., LESTER, W., BURROWS, B. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1960, *81*, 830.
4. DUŢU, ŞT., STUPCANU, C. — *Probl. Tuberc. (Buc.)*, 1961, *1*, 291.
5. FRANK, N. R., SIEBENS, A. A., NEWMAN, M. M. — *J. Thorac. cardiovasc. Surg.*, 1959, *38*, 215.
6. OGILVIE, C., HARRIS, L. H., MEECHAM, J., RYDER, G. — *Brit. med. J.*, 1963, *1*, 1 111.
7. SADOUL, P., HÉRAN, J., LACOSTE, J. — *J. franç. Méd. Chir. thor.*, 1962, *16*, 427.

Bolile cardio-vasculare

Diverse boli cardio-vasculare, printre care stenoza mitrală, insuficienţa ventriculară stîngă, cardiopatiile congenitale şi embolia pulmonară produc modificări ale respiraţiei pulmonare.

Stenoza mitrală modifică respiraţia pulmonară în special prin alterările pe care staza sanguină le provoacă la nivelul membranei alveolo-capilare, dar şi prin constricţia arteriolelor pulmonare, care duce la neuniformitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ (2). Membrana alveolo-capilară este mai groasă decît normal deoarece celulele alveolare se umflă şi devin cuboidale, membrana bazală se îngroaşe de 2—3 ori mai mult, iar în interstiţiu transsudează lichid provenit din capilarele pulmonare, în care presiunea hidrostatică este mult crescută. Cu timpul, lichidul de edem se poate organiza şi apar fibrile, care se pot impregna cu hemosiderină, contribuind, împreună cu fagocitele încărcate cu pigment şi dis-

puse în noduli vizibili cu ochiul liber în spațiile alveolare, la aspectul de „indurație brună“, caracteristic plămînului bolnavilor cu stenoză mitrală. Îngroșarea septurilor alveolare prin lichid de edem și, mai ales, fibrozarea lor—evidențiate radiografic sub forma liniilor orizontale Kerley—constituie cauza esențială a perturbării respirației în această afecțiune. Urmarea acestor remanieri este creșterea reculului elastic al țesutului pulmonar tradusă de scăderea complianței pulmonare, care se accentuează al efort (2). Rigiditatea pulmonară este cauza creșterii travaliului ventilator la plămîni care, la rîndul lui, justifică dispneea, la care contribuie însă și creșterea Raw, frecvent prezentă în stenoza mitrală. Creșterea reculului elastic provoacă micșorarea CV prin reducerea capacității inspiratorii, care se accentuează cu fiecare episod de edem pulmonar acut. Volumul rezidual este ușor crescut, observație care nu poate fi explicată deoarece edemul interstițial și intraalveolar ar trebui să determine reducerea tuturor volumelor pulmonare, cum de altfel se și întîmplă, dar numai atunci cînd hipertensiunea arterială pulmonară este foarte ridicată (4). Ventilația maximă este redusă deseori, paralel cu severitatea clinică (dispnee) și cu progresiunea bolii, sugerînd că, pe măsură ce se accentuează edemul pulmonar, diminuă diametrul căilor aerifere. Relația liniară inversă existentă între scăderea $\dot{V}mx$ și creșterea rezistenței vasculare pulmonare a dus la concluzia că factorul principal în micșorarea $\dot{V}mx$ este creșterea rezistenței vasculare pulmonare (6). De aceea dacă un bolnav cu stenoză mitrală prezintă o reducere importantă a $\dot{V}mx$, dar modificări hemodinamice mici, este probabil că tulburarea ventilatorie se datorește intervenției altor cauze, dintre care cea mai frecventă este BPOC. Capacitatea de difuziune a membranei este diminuată în stadiile avansate ale bolii, dar cum volumul sanguin este crescut în capilarele pulmonare datorită umplerii excesive a vaselor sub acțiunea presiunii hidrostatice sporite, reduceri moderate ale factorului de membrană nu vor fi revelate de măsurarea capacității de difuziune $\left(\frac{1}{DL} = \frac{1}{DM} + \frac{1}{\theta Vc}\right)$, pentru că mărirea factorului intracapilar compensează diminuarea factorului DM.

Distribuția raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ este neuniformă, atît datorită modificărilor ușoare ale distribuției intrapulmonare a aerului inspirat (3), cît mai ales ca urmare a neuniformității foarte accentuate a perfuziei zonelor superioare care primesc — invers decît la normali — mult mai mult sînge decît cele inferioare. Reducerea perfuziei în zonele declive a fost explicată prin edemul perivascular și, în stadiile avansate, prin fibroza care împiedică destinderea capilarelor sub acțiunea gravitației. În fazele tardive, cînd există hipertensiune arterială pulmonară severă, distribuția perfuziei se face mai uniform. Neuniformitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ se traduce prin creșterea gradientului alveolo-arterial de O_2, dar hipoxemia arterială nu este marcată în repaus decît în stadiile avansate ale bolii. Efortul muscular determină o creștere excesivă a ventilației în raport cu consumul de O_2/minut, hiperventilația fiind atribuită accentuării edemului pulmonar (complianța pulmonară diminuă la efort), hipertensiunii arteriale pulmonare (stimularea baroceptorilor arteriali) sau stimulului hipoxic plecat de la chemoceptorii carotidieni ori de la celulele tisulare. Creșterea ventilației/minut, asociată cu scăderea complianței pulmonare, explică dispneea de efort a acestor bolnavi și determină puterea efortului fizic la care ea apare. Studii recente au semnalat creșterea rezisten-

ței la flux în căile aerifere mici și mărirea volumului de închidere a căilor aerifere la bolnavi cu edem pulmonar interstițial (5). Obstrucția segmentului distal al canalelor aerifere poate provoca tulburări de distribuție a aerului inspirat, care, la rîndul lor, accentuează neuniformitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$.

Insuficiența ventriculară stîngă produce perturbări funcționale pulmonare asemănătoare celor din stenoza mitrală: creșterea reculului elastic pulmonar, diminuarea volumelor pulmonare statice, hipoxemia cu atît mai marcată cu cît edemul este mai accentuat în interstițiul pulmonar și în spațiile alveolare. Scăderea Pao_2 se datorește în cea mai mare parte contaminării venoase (care în cazurile extreme poate reprezenta 80% din debitul cardiac), iar hipocapnia moderată este consecința creșterii $\dot{V}E$ observată sistematic în această boală. S-ar putea ca diminuarea complianței pulmonare observată în stadiul inițial să fie determinată de înlocuirea surfactantului pulmonar cu lichid de edem, care mărește tensiunea superficială, în timp ce în formele avansate rigiditatea pulmonară este consecința micșorării volumului alveolar, consecutiv acumulării de lichid de edem. Scăderea complianței pulmonare corelează cu creșterea presiunii capilare pulmonare.

În **cardiopatiile congenitale** cu șunt dreapta-stînga funcția respiratorie a plămînului nu este modificată, sau prezintă doar perturbări minore. Hipoxemia arterială — deși poate atinge niveluri destul de joase — nu determină hiperventilație, ca la subiecții normali care respiră în amestec hipoxic, sau la cei cu pneumopatii cronice. În cursul efortului muscular creșterea debitului sanguin prin calea care scurtcircuitează plămînii accentuează hipoxemia arterială, iar amestecul unei cote importante de sînge venos cu sîngele arterializat la trecerea prin plămîni are drept consecință creșterea moderată a $Paco_2$. Hipercapnia și creșterea concentrației H^+ determină o stimulare suplimentară a centrilor respiratori, rezultînd uneori o hiperventilație foarte accentuată.

Embolia pulmonară este consecința obstrucției vaselor pulmonare prin cheaguri de sînge generate de cele mai multe ori de tromboze ale venelor profunde ale membrelor inferioare. Tabloul fiziopatologic al acestei afecțiuni este dominat de anomalii hemodinamice, relevate de angiopneumografia și scintigrafia pulmonară și care, atunci cînd ating o anumită importanță, pot duce la hipertensiune arterială pulmonară și cord pulmonar decompensat.

Perturbările respirației pulmonare sînt în primul rînd expresia neuniformității raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ provocate de ocluzia vaselor. Forma acută a emboliei pulmonare, manifestată clinic prin durere de tip pleural, dispnee și tuse, prezintă la explorarea funcției respiratorii a plămînului ca semn major hipoxemie arterială, asociată cu hipocapnie și alcaloză respiratorie compensată (8). Diminuarea Pao_2 corelează strîns cu mărimea teritoriului vascular exclus prin ocluzie. Hipoxemia este atribuită neuniformității raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ cu creșterea contaminării venoase, aceasta reprezentînd și principala — dacă nu singura — cauză de creștere a gradientului alveolo-arterial de O_2. Tot neuniformitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ explică și hipocapnia arterială, instalată prin creșterea ventilației spațiului mort alveolar, consecință a ventilării spațiilor alveolare a căror perfuzie a fost abolită de ocluzia vaselor respective (7) (8). Aerul alveolar provenit din aceste zone, cu o compoziție apropiată de aceea a aerului inspirat (practic lipsit de CO_2), se va amesteca în aerul expirat din spațiile alveolare normale (încărcat cu CO_2)

determinînd reducerea Pco_2 în aerul alveolar amestecat expirat. Diminuarea $Paco_2$ măsurată la gură face ca gradientul arterio-alveolar de CO_2 [$P(a-A)co_2$] să depășească 5 mm Hg (limita superioară a valorilor normale), mărimea lui corelînd cu mărimea porțiunii din patul capilar pulmonar exclusă prin ocluzie. Pentru evaluarea acestei porțiuni capilare în primele zile după embolizare[1] s-a propus următoarea formulă:

$$\text{Plămîn neperfuzat } \% = \frac{Paco_2 - PAco_2}{Paco_2 - (PAco_2 - PEco_2)}$$

în care $PEco_2$ este presiunea parțială a CO_2 în aerul expirat amestecat.

Scăderea Pco_2 în zonele neperfuzate determină însă bronhoconstricție, cu deplasarea consecutivă a ventilației către zonele irigate, avînd ca rezultat micșorarea diferenței arterio-alveolare de CO_2. Cu toate acestea $P(a-A)co_2$ depășește valorile normale la bolnavii cu embolie pulmonară, pentru că aceștia își măresc ventilația globală/minut mai mult decît ar fi necesar pentru a menține ventilația alveolară la nivelul cerut de metabolism.

Embolia pulmonară recurentă cronică a putut fi mai bine studiată decît forma acută, în care gravitatea stării clinice limitează investigațiile. Perturbările funcționale pulmonare semnalate de majoritatea autorilor sînt următoarele (8):

— hipoxemie arterială cu creșterea amestecului venos;

— hiperventilație globală, cu creștere atît a ventilației alveolare, cît și a ventilației spațiului mort, ducînd la hipocapnie cu alcaloză respiratorie compensată;

— creșterea $P(A-a)o_2$ și, respectiv, a $P(a-A)co_2$, ca o consecință a creșterii efectului șunt și a ventilației spațiului mort;

— lipsă de modificări, sau ușoara diminuare în repaus, a factorului de transfer pentru CO, reflectînd mărimea rezervei disponibile de pat capilar;

— mărirea gradientului alveolo-arterial de O_2, deja crescut în repaus, sub influența efortului muscular, pentru că mărirea vitezei de tranzit a fluxului sanguin prin patul capilar diminuat reduce timpul de contact dintre sînge și aerul alveolar, astfel că nu se mai poate realiza echilibrarea Po_2 în cele două fluide; efortul accentuează hiperventilația — semn constant în microembolia pulmonară multiplă recurentă — ca urmare a unor stimuli anormali plecați de la receptorii vasculari excitați de hipertensiunea arterială pulmonară;

— bronhoconstricție, observată în embolia acută, dar uneori și în forma cronică recurentă a bolii, în care hiperventilația provoacă scăderea Pco_2, care, la rîndul ei, generează creșterea Raw și scăderea raportului VEMS $\times$ 100/CV și a $\dot{V}Emx$ 50; diminuarea ultimului indice sugerează că obstrucția este localizată în căile aerifere mici, fiind probabil consecința spasmului musculaturii netede bronșice;

— lipsa de modificări ale volumelor pulmonare statice.

Anomaliile funcționale enumerate sînt întîlnite, cu probabilitate mai mare, atunci cînd porțiunea de pat vascular pulmonar afectată este mare, episoadele embolice au fost numeroase, sau embolia pulmonară este asociată cu afecțiuni bronhopulmonare, în primul rînd cu BPOC. Modificările menționate corelează bine cu dispneea, dar nu sînt specifice emboliei pulmonare, al cărui diagnostic se sprijină în primul rînd pe datele scintigrafice și angiopneumografice (1). Perturbarea schimburilor gazoase are însă valoare diagnostică, mai ales la bolnavii lipsiți de antecedente cardiace ori bronho-

[1] Cu trecerea timpului intervin ajustări ale ventilației și perfuziei care reduc gradientul.

pulmonare. Dintre semnele funcţionale enumerate valoarea informaţională cea mai mare este atribuită creşterii $P(a-A)co_2$.

În general, prezenţa hipoxemiei arteriale, a hiperventilaţiei cu scăderea raportului $\dot{V}A/\dot{V}E$ şi mărirea gradienţilor de O_2 şi, mai ales, de CO_2 observate la subiecţi care nu au suferit de afecţiuni cardiace ori bronho-pulmonare, indică posibilitatea emboliei pulmonare. Reajustarea sau restabilirea perfuziei pulmonare (ultima dovedită în unele cazuri pe baza de scintigrafii şi angiopneumografii repetate) pot face să dispară complet în cîteva zile sau săptămîni perturbările funcţiei respiratorii a plămînilor provocate de embolie, aşa că o stare funcţională pulmonară normală nu exclude o embolie cu cîtva timp înainte.

Bibliografie selectivă

1. ANASTASATU, C., BURNEA, D., BRĂILEANU, A. — Scintigrafia pulmonară, Edit. medicală, Bucureşti, 1972.
2. BÜHLMANN, A., BEHN, H., SCHUPPLI, M. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1959, *89*, 37.
3. ENGLERT, M., DENOLIN, H. — *Acta cardiol., (Brux.)*, 1965, *11*, 365.
4. KRAUTWALD, A., GARTEN, J., HÄHNEL, H., KIESSLING, J., KOLMAR, D., LICHTERFELD, A. — *Z. Kreisl. Forsch.*, 1961, *50*, 340.
5. LOCKHART, A., EVEN, PH. (sub red.) — *Bull. Physiopath. Resp.*, 1971, *7 (număr special)*.
6. PALMER, W. H., GEE, J. B., MILLS, F. C., BATES, D. V. — *Canad. med. Ass. J.*, 1963, *89*, 744.
7. SCHRIJEN, F., JEZEK, V. — *Bull. Physiopath. Resp.*, 1970, *6*, 195.
8. WILHELMSEN, L., BJURE, B., KORSGREN, M., ZETTERGREN, L. — *Bull. Physiopath. Resp.*, 1970, *6*, 99.

Funcţia respiratorie a plămînilor în boli cu tulburări ventilatorii mixte

Condiţiile patologice în care remanierea structurii bronho-pulmonare afectează deopotrivă expansiunea spaţiilor alveolare şi permeabilitatea căilor aerifere se asociază cu tulburări ventilatorii mixte, atît restrictive, cît şi obstructive. Disfuncţia ventilatorie mixtă este întîlnită frecvent în stadiile avansate ale pneumoconiozelor şi în tuberculoza pulmonară bilaterală extinsă, dar ea poate fi găsită de asemenea şi în alte bronhopneumopatii cronice, în care îngustarea conductelor aerifere determină suprimarea de spaţii alveolare sau în care procese parenchimatoase retractile provoacă nu numai diminuarea numărului şi a ratei de expansiune a alveolelor, ci şi distorsiunea căilor aerifere. În aceste condiţii diminuarea CV şi a CPT este însoţită de scăderea raportului VEMS × 100/CV şi de celelalte semne funcţionale ale sindromului obstructiv.

În continuare vor fi prezentate perturbările funcţionale pulmonare în pneumoconioze şi în tuberculoza pulmonară, dar trebuie menţionat că în aceste boli disfuncţia ventilatorie de tip mixt se întîlneşte mai frecvent în formele avansate, pe cînd în cele discrete sau incipiente tabloul funcţional poate prezenta o perturbare restrictivă sau obstructivă, ori chiar valori în limite normale.

Pneumoconiozele

Tabloul funcţional pulmonar întîlnit în pneumoconioze — boli pulmonare cronice provocate de inhalarea prelun-

gită de pulberi minerale sau organice, fin dispersate — este foarte variat (1). Natura particulelor inhalate explică, cel puţin în parte, această diversitate, unele pulberi determinînd alterări mai mult sau mai puţin importante ale structurii bronho-pulmonare, în timp ce altele sînt absolut inerte. Mai mult, modificările radiologice — expresie a alterărilor structurale —, care constituie criterii de diagnostic al acestor afecţiuni, nu sînt însoţite de anomalii funcţionale pulmonare corespunzătoare ca intensitate, modificări radiologice difuze şi marcate fiind deseori asociate cu perturbări discrete ale parametrilor funcţionali, sau modificări discrete ale aspectului radiologic cu tulburări funcţionale importante. În consecinţă, evaluarea stării funcţiei respiratorii a plămînilor este absolut necesară pentru a putea aprecia corect starea bolnavului şi este obligatorie pentru expertizarea capacităţii lui de muncă (2, 3, 5).

Studiile întreprinse în ultimii ani au folosit teste de explorare funcţională pulmonară mai elaborate, grupate în baterii cu posibilitate de cuprindere mai amplă a procesului complex al respiraţiei pulmonare. Aceste teste au fost efectuate la populaţii numeroase de subiecţi expuşi profesional la inhalarea de pulberi, ceea ce a permis o mai bună cunoaştere a funcţiei pulmonare în pneumoconioze.

Din punct de vedere funcţional, pneumoconiozele pot fi împărţite astfel:

— pneumoconioze în care predomină sindromul de obstrucţie a căilor aerifere mici;

— pneumoconize în care creşterea reculului elastic şi scăderea capacităţii de difuziune a gazelor prin membrana alveolo-capilară reproduc tabloul funcţional al fibrozelor pulmonare difuze şi

— pneumoconioze în care perturbările funcţionale menţionate se intrică.

În cele ce urmează vor fi prezentate tablourile funcţionale pulmonare în pneumoconiozele mai bine studiate sub acest aspect.

Pneumoconioze cu obstrucţia căilor aerifere mici

Pneumoconioza simplă a minerilor de cărbune (antracoza). Dificultatea majoră întîmpinată de cei care studiază funcţia respiratorie a plămînilor în această afecţiune este disjungerea tulburărilor funcţionale generate de antracoză, de cele provocate de bronhopneumopatia obstructivă cronică asociată. Dificultatea se datoreşte, pe de o parte, faptului că în ambele condiţii leziunile care stau la baza perturbărilor respiraţiei pulmonare îşi au sediul la nivelul segmentului distal al tractului respirator (căile aerifere cu diametrul mai mic de 2 mm şi spaţiile alveolare) şi, pe de altă parte, prevalenţei ridicate a bronşitei cronice în populaţia globală, implicit la mineri.

Leziunile specifice antracozei sînt reprezentate de manşoanele de fagocite încărcate cu pulbere de cărbune dispuse în jurul bronhiolelor respiratorii (unde sînt vizibile şi cu ochiul liber ca „pete" de cărbune) şi consecinţa lor posibilă — emfizemul perifocal; la acestea se poate adăuga iritaţia bronhiolelor proximale provocată de pulberea inhalată. Acest tablou morfopatologic are drept corolar anomalii funcţionale, care nu pot fi deosebite de cele provocate de îngustarea intrinsecă a căilor aerifere periferice şi de diminuarea reculului elastic al plămînilor din bronhopneumopatia obstructivă cronică. Discriminarea este cu atît mai dificilă cu cît deseori leziunile provocate de expunerea la pulberi se suprapun pe fondul BPOC preexistente.

Frecvenţa bronşitei cronice (definită ca tuse productivă cronică) şi a tulburărilor obstructive ale ventilaţiei (diagnosticate prin scăderea rapor-

tului VEMS x 100/CV sub limita inferioară a valorilor normale) crește la mineri atît în funcție de expunerea la pulberi, evaluată în raport de numărul de ani de activitate și de locul de muncă, cît și în funcție de intensitatea consumului de țigarete. Atît hipercrinia bronșică, cît și obstrucția la fluxul de aer sînt semnificativ mai frecvente la cei care lucrează în abataj decît la muncitorii de la suprafață. Diferențele sînt mai evidente la minerii nefumători sau foști fumători, dar și la aceștia ele rămîn mici, sugerînd că inhalarea cronică de praf de cărbune ar juca un rol mult mai puțin important decît fumatul în geneza obstrucției căilor aerifere. Autorii unui amplu studiu privind funcția respiratorie la minerii de cărbune (4) atribuie fumatului un efect obstructiv de 5—6 ori mai mare comparativ cu cel al prafului de cărbune inhalat. Acești cercetători au măsurat debitul expirator instantaneu maxim la 50% CV ($\dot{V}$Emx 50) — test recunoscut ca fiind mai sensibil decît VEMS pentru depistarea precoce a tulburărilor obstructive ale ventilației — la mineri cu și fără modificări radiologice de pneumoconioză simplă. Rezultatele obținute arată că $\dot{V}$Emx 50 nu diferă între cele două grupe, dacă se compară eșantioane de subiecți de aceeași vîrstă, în schimb, $\dot{V}$Emx 50 este semnificativ mai mic la minerii fumători, indiferent dacă aveau sau nu pneumoconioză, decît la nefumători.

Investigații funcționale pulmonare ample, efectuate la mineri nefumători cu pneumoconioză simplă și fără tulburări obstructive ale ventilației la testarea de rutină (raport VEMS × 100/CV în limite normale), au relevat tabloul unui sindrom obstructiv distal, asemănător celui întîlnit în forma precoce a BPOC (stadiul de „boală a căilor aerifere mici"), tablou care, ținînd cont de criteriile de selecționare a subiecților, ar putea fi atribuit efectelor expunerii la pulberea de cărbune. Trebuie menționat însă de la început, că perturbările funcționale, care vor fi descrise în continuare, au fost întîlnite doar în prezența unor modificări radiologice mai întinse (categoriile 2 și 3 de pneumoconioză), și nici atunci în mod sistematic, în timp ce formele discrete ale pneumoconiozei simple a minerilor de cărbune nu se însoțesc de obicei de tulburări funcționale pulmonare.

Studiul volumelor pulmonare statice și al debitelor ventilatorii a arătat: creșterea volumului rezidual, creșterea volumului de închidere a căilor aerifere *(closing volume)* și diminuarea debitelor expiratorii maxime instantanee. Volumul rezidual a prezentat o creștere progresivă cu intensitatea anomaliilor radiologice determinate de pneumoconioză (creștere semnificativă de la categoria 0 la categoria 3), sugerînd o legătură directă între gradul retenției de pulbere de cărbune și hiperinflația pulmonară, determinată de îngustarea intrinsecă a căilor aerifere mici (conducte cu diametrul mai mic de 2 mm), sau de emfizemul perifocal. Creșterea volumului de închidere la mineri cu diferite categorii de pneumoconioză simplă, comparativ cu valorile măsurate la subiecți martori de aceeași vîrstă, a fost observată de mai mulți cercetători, atît la fumători, cît și la nefumători. În eșantioanele studiate (4) nu s-a putut stabili vreo corelație între creșterea volumului de închidere a căilor aerifere și simptomele de bronșită. Închiderea precoce a căilor aerifere mici în cursul expirației maxime poate fi de asemenea provocată de oricare din cele două mecanisme de producere a obstrucției distale sau de asocierea amîndurora. Diminuarea debitului expirator maxim instantaneu la 50% CV nu este asociată în mod obligator cu reducerea VEMS; scăderea $\dot{V}$Emx 50,

observată la mineri nefumători pneumoconiotici, la care VEMS și raportul VEMS × 100/CV se mențineau în limite normale, poate fi de asemenea atribuită obstrucției conductelor mici sau scăderii reculului elastic pulmonar.

Studiul proprietăților mecanice pulmonare, efectuat pe un lot de mineri cu pneumoconioză simplă fără scăderea raportului VEMS × 100/CV, a relevat, în majoritatea cazurilor, valori care nu se abăteau apreciabil de la normal (4), iar în puținele cazuri în care reculul elastic pulmonar a fost anormal anomalia a fost de tipul întîlnit în emfizem (hipercomplianță) și nu de al celui descris în fibroze (rigiditate), presiunea inspiratorie maximă fiind scăzută comparativ cu valorile teoretice. La majoritatea subiecților din acest lot, complianța pulmonară dinamică diminuă cu frecvența ventilației (4), sugerînd coexistența de unități pulmonare funcționale cu constante mecanice de timp variate și implicînd, deci, probabilitatea unei distribuții neuniforme a aerului inspirat. Pentru a elucida mecanismul de producere a acestei neomogenități morfo-funcționale (îngustarea conductelor periferice sau distrugerea pereților alveolari cu pierdere consecutivă a reculului elastic), au fost examinate relațiile dintre debitele expiratorii maxime instantanee și presiunile pulmonare statice la care se produc aceste debite (6). Construirea unor curbe debit maxim: presiune statică pentru fiecare caz în parte a demonstrat că minerii la care complianța pulmonară era dependentă de frecvența ventilației și debitul expirator maxim instantaneu la 50% CV era diminuat prezentau o creștere a rezistenței la flux în căile aerifere periferice. Datele obținute pînă în prezent lasă impresia că sindromul obstructiv distal întîlnit la minerii cu pneumoconioză simplă ar fi determinat mai curînd de îngustarea intrinsecă a bronhiilor mici și a bronhiolelor, decît de diminuarea presiunii de retracție elastică a parenchimului pulmonar. Creșterea volumului rezidual și a volumului de închidere ar recunoaște aceiași cauză ca și diminuarea $\dot{V}$Emx 50. Trebuie însă menționat din nou că în formele limitate de antracoză (categoria radiologică 1) complianța dinamică nu se modifică în funcție de frecvență, ceea ce a justificat părerea că nici perturbările funcționale discrete de la nivelul căilor aerifere mici nu sînt întîlnite decît în formele mai avansate ale bolii.

Tabloul funcțional pulmonar întîlnit în antracoza „pură" nu se deosebește de „boala căilor aerifere mici" cu care debutează BPOC, dar evoluția în timp pare a fi diferită: studii longitudinale au semnalat deteriorarea în timp a $\dot{V}$Emx 50, dar fără reducerea VEMS și fără creșterea rezistenței globale la flux în căile aerifere, cum se întîmplă în BPOC. Modificările funcționale au fost asemănătoare la subiecții cu bronșită asociată sau fără bronșită, sugerînd că hipercrinia bronșică (probabil provocată de inhalarea cronică de pulberi) nu imprimă perturbărilor funcționale o evoluție către insuficiența respiratorie (9).

Studiul difuziunii gazelor prin membrana alveolo-capilară la minerii cu antracoză nu a relevat anomalii în cazuri individuale, dar valorile medii ale factorului de transfer al CO prin membrana alveolo-capilară la grupul explorat au apărut întrucîtva reduse comparativ cu lotul martor, atît în repaus, cît și la efort muscular, reducerea interesînd deopotrivă cele două componente ale Tco: capacitatea de difuziune a membranei alveolo-capilare (DMco) și capacitatea de difuziune intracapilară (θVc). Valorile medii ale Tco, mai ales la efort, erau ceva mai mici la pneumoconioticii cu opacități punctiforme pe filmul radiologic, decît la cei cu opacități nodulare, dar diferențele erau mai marcate în-

tre minerii fumători şi cei nefumători. Se pare că transferul gazos prin membrana alveolo-capilară este mai afectat de inhalarea fumului de ţigarete decît de expunerea la pulberi de cărbune, ca de altfel şi parametrii ventilaţiei.

Studiul schimbului gazos intrapulmonar la minerii cu forme discrete de pneumoconioză şi fără semne spirografice de obstrucţie a relevat diminuarea discretă a Pa_{O_2} şi creşterea gradientului alveolo-arterial de O_2 [$P(A—a)_{O_2}$], ambele ameliorate de efortul muscular mediu. Ventilaţia spaţiului mort era crescută în repaus, dar tindea către normal la efort. În formele mai avansate de pneumoconioză, $P(A—a)_{O_2}$ şi Vsm/VT creşteau la efort. Minut-volumul ventilator era în general crescut atît în repaus, cît şi la efortul muscular.

În concluzie, perturbările funcţiei respiratorii pulmonare întîlnite în pneumoconioza simplă a minerilor de cărbune par a fi generate de obstrucţia căilor aerifere mici, care ar fi responsabilă nu numai de creşterea VR şi a volumului de închidere şi de diminuarea $\dot{V}$Emx 50, dar foarte probabil şi de neuniformitatea distribuţiei ventilaţiei şi a raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$, ultima traducîndu-se prin creşterea $P(A—a)_{O_2}$ şi a raportului Vsm/VT. Anomaliile funcţionale, absente sau discrete în stadiile incipiente ale pneumoconiozei simple, se pot accentua cînd modificările radiologice devin mai intense, dar nici atunci nu ajung suficient de marcate pentru a provoca perturbări importante ale schimburilor gazoase, sau o limitare apreciabilă a capacităţii de adaptare la efort. Caracterul discret al perturbărilor ventilatorii este subliniat şi de faptul că VEMS nu scade semnificativ nici în formele mai avansate şi că, deci, nu este un test util pentru depistarea sau urmărirea în timp a perturbărilor funcţiei respiratorii a plămînului în această afecţiune. $\dot{V}$Emx 50, VR sau volumul de închidere a căilor aerifere sînt indici mult mai sensibili pentru depistarea precoce a perturbării obstructive în segmentul distal al arborelui bronşic. Nu se poate preciza în ce măsură tulburarea respiraţiei pulmonare, observată în pneumoconioza simplă a minerilor de cărbune, se datoreşte inhalării pulberii de cărbune şi în ce măsură altor factori neprofesionali şi, în primul rînd, fumatului de ţigarete.

Un tablou funcţional pulmonar tipic de pneumoconioză simplă a minerilor de cărbune este redat în *OBSERVAŢIA 6.*

M.D., 38 de ani, miner, lucrează în subteran de 14 ani, tuşitor cronic, dispnee gradul I de 2 ani, nefumător. La examenul radiologic: desen reticular difuz cu opacităţi punctiforme parahilar bilateral.

Volume pulmonare statice

CV: 5 570 ml (91,4%)
VR: 1 840 ml (99,5%)
CPT: 7 410 ml (93,3%)
CRF: 4 140 ml
VR/CPT: 24,8 (normal 23,3)
CRF/CPT: 56,0 (normal 45,0)

Mecanică pulmonară

Cst: 0,300 l.cm H_2O^{-1} (105,0%)
Cdin: 0,200 l. cm H_2O^{-1}
Cst/Cdin: 1,5 (normal < 1,25)
PImx: 29,8 cm H_2O (100,0%)
PImx/CPT: 4,0 (normal 3,75)
Raw: 1,6 $\frac{cm\ H_2O}{l.s^{-1}}$ (normal < 3,0)
Rezistenţa căilor aerifere din segmentul periferic: 2,6 $\frac{cm\ H_2O}{l.s^{-1}}$ (normal < 1,0)

Debite maxime

PEFR: 8,3 $l.s^{-1}$ (normal > 8,0)
$\dot{V}$Emx 50: 2,9 $l.s^{-1}$ (normal > 4,5)
PEFR/$\dot{V}$Emx 50: 2,86 (normal ~ 2,0)
VEMS: 3 900 ml (82,7%)
$\frac{VEMS \times 100}{CV}$: 70,0 (77 ± 10)

Distribuţie

Timp de amestec intrapulmonar al He: 210 s (normal < 180 s)

Difuziune

TCOSB: 23,2 $\frac{\text{ml CO}}{\text{mm Hg.min}^{-1}}$ (68,6%)

Sînge arterial

Pa_{O_2}: 78 mm Hg (normal 92,6)
Pa_{CO_2}: 38 mm Hg

Schimburi gazoase

Vsm/VT: 0,40 (normal < 0,33)
$P(A-a)_{O_2}$: 25 mm Hg (normal 9,4)

Efort muscular (bicicleta ergometrică 100 $w.s^{-1}$ timp 10 minute)

Pa_{O_2}: 100 mm Hg

Test farmacodinamic la histamină (aerosoli): negativ.

Interpretare. Volumele pulmonare statice (cu excepţia CRF, care prezintă o tendinţă la creştere relevată mai bine de valoarea ridicată a raportului CRF/CPT), VEMS, testele de elasticitate pulmonare şi cele de difuziune sînt în limite normale.

La acest miner nefumător este probabil că inhalarea cronică de pulbere de cărbune este aceea care a determinat sindromul obstructiv distal discret, relevat de creşterea rezistenţei periferice, care antrenează:

— diminuarea $\dot{V}$Emx 50;
— scăderea Cdin faţă de Cst;
— prelungirea timpului de mixică (tulburări de distribuţie intrapulmonară a aerului inspirat);
— neuniformitatea distribuţiei raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ semnalată de creşterea raportului Vsm/VT şi a $P(A-a)_{O_2}$, ultima modificare avînd probabil drept consecinţă scăderea uşoară a Pa_{O_2} în repaus, în timp ce creşterea apreciabilă a Pa_{O_2} la efortul muscular de putere medie se datoreşte probabil ameliorării distribuţiei aerului ventilat.

Sindromul obstructiv pare a fi determinat de procese ce se desfăşoară în căile aerifere mici şi nu de emfizem, pentru că rezistenţa periferică este mărită, iar testele de elasticitate pulmonară sînt în limite normale; îngustarea conductelor periferice nu este însă suficient de intensă pentru a determina creşterea Raw şi scăderea VEMS. Tulburarea funcţională este relevată doar cu ajutorul testelor sensibile, precum Cst/Cdin, $\dot{V}$Emx 50, timpul de mixică, Vsm/VT şi $P(A-a)_{O_2}$. Îngustarea conductelor pare a fi laxă, devreme ce creşterea VE la efort normalizează distribuţia şi schimburile gazoase. Datele funcţionale nu explică însă dispneea acuzată de bolnav, care de altfel nu a dispneizat în cursul probei de efort fizic.

Bisinoza. Inhalarea cronică de praf vegetal textil (bumbac, in, cînepă, iută), determină, la muncitorii care pregătesc fibrele pentru filare şi ţesut, opresiune toracică, dispnee, tuse şuerătoare *(wheezing)*, simptome, care, la începutul bolii apar în ziua în care muncitorul reia lucrul după o perioadă de absenţă, la început de săptămînă („febra de luni"), sau după concediu. Manifestările clinice se instalează progresiv, ating un maximum după 3—4 ore de expunere şi dispar de asemenea treptat după încetarea lucrului.

Simptomele acute ale bisinozei sînt expresia îngustării reversibile a căilor aerifere prin spasm al musculaturii netede şi, eventual, edem al mucoasei bronşice. Obstrucţia bronşică progresivă în cursul perioadei de lucru este obiectivizată prin reducerea VEMS în cursul programului de lucru, adeseori mică (0,2—0,4 l) şi contrastînd cu intensitatea simptomelor, precum şi prin reducerea debitelor expiratorii maxime instantanee măsurate pe bucla flux-volum, semn mult mai sensibil decît scăderea VEMS deoarece permite depistarea cazurilor precoce de bisinoză. Substanţele β-adrenergice suprimă ob-

strucția provocată de inhalarea prafului vegetal sau împiedică efectul bronhoconstrictiv al acestuia, dacă sînt administrate înainte de expunere sau provocare (11). Aceste caracteristici sînt comune bisinozei și astmului bronșic, deoarece în ambele boli este vorba de îngustarea difuză a căilor aerifere mici, complet reversibilă prin administrarea de agenți bronhodilatatori dar, spre deosebire de astmul bronșic, bisinoza nu prezintă o hiperreactivitate la histamină.

Obstrucția bronșică difuză generată de inhalarea pulberii textile se însoțește de creșterea volumului rezidual și de perturbări ale raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ suficient de importante pentru a determina creșterea gradientului alveolo-arterial de O_2. În primii ani, obstrucția este complet reversibilă, dar cu timpul anomalia poate deveni permanentă și conduce la insuficiență respiratorie.

Pneumoconioze cu creșterea reculului elastic pulmonar și scăderea capacității de difuziune

Asbestoza, aluminoza și berilioza pulmonară — dintre pneumoconiozele prin pulberi minerale — plămînul de fermier, din grupa celor provocate de pulberi organice, fac parte din această categorie, caracterizată din punctul de vedere al funcției respiratorii a plămînilor prin:

— micșorarea volumului pulmonar, obiectivizată de scăderea volumelor pulmonare statice, mai ales, a CV;

— creșterea presiunii de retracție elastică, tradusă de scăderea Cst și creșterea Plmx și

— scăderea capacității de difuziune a plămînilor.

Asbestoza pulmonară prezintă ca principală perturbare funcțională diminuarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară, care precede apariția modificărilor radiologice nete și se accentuează paralel cu progresiunea lor. Apariția precoce a tulburărilor de difuziune pare să corespundă fazei de alveolită exsudativă care precede instalarea fibrozei pulmonare. Scăderea Tco este atît de constantă, încît este considerată drept principalul indice diagnostic al instalării asbestozei la muncitorii expuși la pulbere de asbest, iar determinarea Tco este folosită în controlul periodic. Similar oricărei fibroze interstițiale difuze, tulburarea de difuziune prezentă în asbestoză este determinată într-o măsură importantă de inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$, la geneza căreia contribuie reducerea suprafeței și, posibil, modificări calitative ale membranei alveolare. Diminuarea numărului unităților morfo-funcționale pulmonare care participă la ventilație și remanierea fibroasă a pereților alveolari la nivelul lor determină creșterea reculului elastic pulmonar, care — de asemenea — precede apariția modificărilor nete radiologice. Scăderea volumului pulmonar ar urma alterărilor radiologice și, de aceea, se consideră că testele funcționale sînt indici mai buni de depistare a asbestozei pulmonare decît controlul radiologic periodic. Un studiu (1) semnalează la muncitorii expuși la inhalare de praf de asbest, pe lîngă perturbările funcționale menționate, tulburări obstructive, atribuite efectelor nocive asociate ale fumatului de țigarete și inhalării de pulberi.

Aluminoza pulmonară determină tulburări funcționale respiratorii — studiate pe un mic număr de cazuri la muncitorii din industria bauxitei — foarte asemănătoare celor din asbestoză.

Berilioza pulmonară prezintă alterări morfopatologice similare celor din sarcoidoză: granuloame cu celule gigante, evoluînd spre hialinizare, infiltrare celulară a pereților alveolari și fibroză interstițială difuză în stadiile avansate ale bolii. Perturbările

funcţionale pulmonare sînt asemănătoare celor descrise anterior: tulburări de difuziune, mai ales la efort, explicabile în bună măsură de reducerea suprafeţei de transfer gazos consecutiv constituirii foliculilor în spaţiile alveolare şi suprimării perfuziei unor teritorii de către granuloamele perivasculare; la acestea se adaugă reducerea volumului pulmonar.

Plămînul de fermier este rezultatul expunerii la praf de fîn mucegăit, a cărui inhalare determină, la un subiect sensibilizat anterior, o pneumopatie acută cu dispnee, tuse seacă, febră şi uneori hemoptizie, iar examenul radiologic arată modificări asemănătoare tuberculozei miliare. Procesul se rezolvă spontan în cîteva săptămîni, dar expunerile repetate duc la fibroză difuză interstiţială cu perturbări funcţionale de tipul celor descrise anterior.

Mecanismele cele mai afectate în plămînul de fermier sînt difuziunea gazelor prin membrana alveolo-capilară şi reculul elastic al plămînului. Pao_2 poate să diminue apreciabil la efort, chiar la lung interval de la rezolvarea episodului acut şi după dispariţia semnelor radiologice; perturbările reziduale funcţionale sînt atribuite fibrozei interstiţiale.

Pneumoconioze cu perturbări funcţionale pulmonare intricate

Silicoza. Inhalarea pulberii de siliciu produce fibroză pulmonară, care este cu atît mai difuză şi mai severă cu cît conţinutul în bioxid de siliciu liber este mai mare şi cu cît dispersia este mai fină. Perturbarea funcţiei pulmonare reproduce în astfel de cazuri tabloul comun fibrozelor interstiţiale difuze: reducerea volumului pulmonar, tulburări de difuziune, creştere a reculului elastic(8). De cele mai multe ori, praful inhalat este un amestec de siliciu şi alte pulberi şi, ca urmare, alterările structurale şi perturbările funcţionale pulmonare oferă un tablou mixt.

In stadiul iniţial al silicozei, în care examenul radiologic relevă opacităţi nodulare simple, funcţia respiratorie a plămînului este de obicei normală, singura anomalie găsită uneori fiind reducerea capacităţii de difuziune la efort. În formele avansate, cu opacităţi radiologice macronodulare conglomerate, tabloul funcţional este cel al unei disfuncţii ventilatorii mixte, în care la componenta restrictivă, determinată de suprimarea de parenchim activ, se adaugă tulburarea obstructivă, provocată de distorsiunea arborelui bronşic generată de remanierile structurale importante ce se desfăşoară în parenchimul pulmonar (scleroze cu retracţii, care determină torsiuni şi cuduri ale canalelor aerifere) (10). Anomalia primordială este însă tulburarea restrictivă, după cum dovedeşte creşterea reculului elastic în cazurile cu tulburări ventilatorii mixte, precum şi faptul că volumul rezidual nu creşte, aşa cum ar fi de aşteptat, la reducerile importante, înregistrate de VEMS şi de debitele expiratorii maxime instantanee. Obstrucţia la fluxul de aer pare să ia naştere în căile aerifere mici, pentru că micşorarea VEMS şi a $\dot{V}$Emx 50 se asociază cu valori normale ale Raw. Factorul de transfer al CO este diminuat în silicoza cu opacităţi radiologice mari, dar relaţia dintre modificarea radiologică şi tulburarea difuziunii este slabă. Neuniformitatea distribuţiei aerului inspirat este o anomalie frecvent întîlnită în silicoză (7), mai frecvent în asocierea morbidă cu bronşita cronică; categoria radiologică a silicozei nu pare să influenţeze frecvenţa neuniformităţii ventilaţiei, într-un număr important de cazuri fiind găsită la silicotici cu funcţie ventilatorie normală. Hipoxemia arterială este absentă deseori în cazurile incipiente, atît în repaus, cît şi la efort.

OBSERVAȚIA 7 este o exemplificare a perturbărilor funcției respiratorii a plămînului în silicoză.

Silicoză pulmonară gradul II.

I.T., bărbat, 58 de ani, miner, nefumător, a lucrat în subteran 15 ani; silicoza a fost diagnosticată cu 8 ani în urmă, de cînd a schimbat locul de muncă. Dispnee gradul I/II.

Volume pulmonare statice

CV: 3 180 ml (69,6%)
VR: 1 750 ml (91,5%)
CPT: 4 930 ml (76,0%)
VR/CPT: 35,5 (normal 29,5)

Debite ventilatorii

VEMS: 2 300 ml (72,0%)
$\frac{\text{VEMS} \times 100}{\text{CV}}$: 72,4 (normal 72 ± 9)
PEFR: 5,7 $l.s^{-1}$ (normal > 8,0)
$\dot{V}$Emx 50: 2,0 $l.s^{-1}$ (normal > 3,5)

Mecanica pulmonară

Cst: 0,230 l.cm H_2O^{-1} (112,0%)
Cdin: 0,120 l.cm H_2O^{-1} (58,5%)
Cst/Cdin: 1,9 (normal < 1,25)
PImx: 35,0 cm H_2O (139,0%)
PImx/CPT: 7.1 (normal 3.9)
Raw: 1,75 cm $H_2O.l^{-1}.s^{-1}$ (normal < 3,0)
Rperif: 2,5 cm $H_2O.l^{-1}.s^{-1}$ (normal < 1,0)

Distribuția intrapulmonară a aerului inspirat

TAIHe: 280 s (normal < 180 s)

Difuziunea pulmonară

Tco: 19 ml. min^{-1} .mm Hg^{-1} (62,5%)

Gaze sanguine

Pao_2: 78 mm Hg (normal 83,2)
$Paco_2$: 38 mm Hg
Pao_2 la efort (100 $w.s.^{-1}$): 60 mm Hg.

Ventilația alveolară

$\dot{V}A/\dot{V}E$: 0,60 (normal > 0,66)

Gradient alveolo-arterial de O_2: 28 mm Hg (normal 17,2).

Interpretare. Perturbările funcției respiratorii a plămînului la acest bolnav se caracterizează prin:

1) creșterea reculului elastic pulmonar, relevată cel mai pregnant de valoarea mare a coeficientului de retracție elastică a plămînilor (PImx/CPT); tendința de diminuare a transferului gazos prin membrana alveolocapilară, semnalată de valoarea Tco situată la limita inferioară a normalului; diminuarea volumelor pulmonare statice cu scăderea CPT datorată micșorării CV, volumul rezidual rămînînd în limite normale (explicabil prin imobilizarea unor spații aeriene dilatate de tracțiunea țesutului fibros asupra pereților lor); toate aceste anomalii sînt atribuibile fibrozei;

2) scăderea Cdin față de Cstat (raportul Cst/Cdin crescut), care reflectă coexistența de unități morfo-funcționale cu proprietăți mecanice și, implicit, constante mecanice de timp diferite; creșterea rezistenței periferice, care denotă procese stenozante în căile aerifere mici și aduce o explicație plauzibilă pentru inegalitatea constantelor de timp; diminuarea $\dot{V}$Emx 50, indice al obstrucției mai sensibil decît $\frac{\text{VEMS}}{\text{CV}}$ (care în acest caz este normal). Distribuirea neuniformă a aerului inspirat, determinată de neuniformitatea proprietăților mecanice ale unităților pulmonare și obiectivizată de prelungirea timpului de amestec al heliului (TAIHe), este foarte probabil cauza inegalității raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$, care se traduce prin creșterea gradientului alveolo-arterial de O_2. Hipoxemia arterială observată în efortul muscular poate fi provocată atît de această anomalie, cît și de limitarea difuziunii gazelor prin membrana alveolo-capilară (Tco scăzut).

Este vorba așa dar de un caz de insuficiență pulmonară latentă provocată de intricarea a două mecanisme, restricția volumului pulmonar și sindromul obstructiv distal.

Pneumoconioza „complicată“ (pseudotumorală) a minerului de cărbune este caracterizată prin modificări morfopatologice determinate de coales-

cenţa leziunilor provocate de retenţia de pulberi, cu formarea de leziuni masive, în jurul cărora ia naştere un proces intens de fibroză cu evoluţie progresivă. Ţesutul pulmonar rămas neafectat este pus sub tensiune, iar conductele aerifere sînt distorsionate. Tabloul funcţional este asemănător celui descris anterior, fiind alcătuit, pe de o parte, de anomaliile dependente de procesul de fibroză: creşterea reculului elastic, diminuarea transferului gazelor prin membrana alveolo-capilară (cu reducerea atît a factorului de membrană, cît şi a volumului sanguin capilar) şi, în stadiile mai avansate, micşorarea volumului pulmonar, iar, pe de altă parte, de perturbările generate de obstrucţia căilor aerifere mici (diminuarea VEMS şi a raportului VEMS/CV, a $\dot{V}$Emx 50). Ambele tipuri de perturbări participă la producerea neuniformităţii distribuţiei, la inegalitatea raporturilor ventilaţie-perfuzie, la diminuarea Pa_{O_2} (Pa_{CO_2} rămîne în limite normale) şi la micşorarea capacităţii de adaptare la efort. Leziunile vasculare frecvente (arterita pulmonară) reduc patul vascular pulmonar şi pot duce la hipertensiune în artera pulmonară, la geneza căreia contribuie şi hipoxemia arterială. Caracterul progresiv al afecţiunii face ca perturbările funcţionale să se agraveze, limitînd capacitatea de efort muscular în măsura în care este limitată ventilaţia.

Bibliografie selectivă

1. BATES, D. V., MACKLEM, P. T., CHRISTIE, R. V. — Respiratory Function in Disease; cap. 17: Response to Chemical and Physical Irritants, W. B. Saunders Comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1971.
2. BRASSEUR, L. — L'exploration fonctionnelle pulmonaire dans la pneumoconiose des houilleurs, Librairie Maloine, Paris, 1963.
3. COTES, J. E. — Lung Function, F. A. Davis, Philadelphia, 1965.
4. LAPP, N. L., MORGAN, W. K. C. — *Bull. Physiopath. Resp.*, 1975, *11*. 527—559.
5. SADOUL, P., DUSAPIN, M. — L'expertise de la silicose pulmonaire, Masson et Cie, Paris, 1958.
6. SEATON, A., LAPP, N. L., MORGAN, W. K. C. — *J. clin. Invest.*, 1972, *51*, 1 203—1 211.
7. TECULESCU, D., MUICĂ, N., PREDA, N. — *Bull. Physiopath. Resp.*, 1975 *11*, 447—469.
8. TECULESCU, D., STĂNESCU, D., PILAT, L. — *Arch. environm. Hlth*, 1967, *14*, 461—468.
9. ULMER, W. T. — *Bull. Physiopath. Resp.*, 1975, *11*, 415—427.
10. ZEILHOFER, R., RUPPRECHT, E. — *Med. thorac.*, 1963, *20*, 19—42.
11. ZUSKIN, E., VALIC, F., BOUHUYS, A. — *Lung*, 1976, *154*, 17—24.

Tuberculoza pulmonară

În tuberculoza pulmonară, funcţia respiratorie a plămînilor poate fi normală, ori poate prezenta practic orice tip de perturbări, de la simpla disfuncţie ventilatorie restrictivă la insuficienţa pulmonară manifestă globală.

Tabloul funcţional pulmonar depinde de o serie de factori:

1) întinderea leziunilor parenchimatoase: procesele localizate, interesînd unul sau mai multe segmente pulmonare dintr-un singur lob, nu se însoţesc de obicei de modificări sesizabile ale parametrilor funcţionali, în timp ce afectarea unei cantităţi mai mari de parenchim se asociază frecvent cu reducerea volumelor pulmonare statice şi a debitelor ventilatorii maxime, diminuarea ultimelor fiind proporţională cu a CV;

2) dispoziţia leziunilor parenchimatoase: leziunile diseminate în ambii cîmpi pulmonari prezintă, pe lîngă semnele disfuncţiei restrictive (care de altfel nu sînt obligatorii cînd leziunile diseminate nu au dimensiuni individuale mari), tulburări de distribuţie a ventilaţiei şi neuniformizarea raporturilor ventilaţie-perfuzie tradusă prin creşterea gradientului alveolo-arterial de O_2 şi scăderea Pao_2;

3) interesarea pleurală: simfizele pleurale limitează excursiile ventilatorii cu atît mai mult cu cît simfiza diminuă amplitudinea contracţiei diafragmului. Reducerea expansiunii spaţiilor alveolare situate sub pleura îngroşată şi chiar imobilizarea unora dintre ele se reflectă în diminuarea CV şi a CPT, cu menţinerea VR în limite normale sau aproape normale, datorită faptului că volumul spaţiilor alveolare imobilizate este măsurat ca volum rezidual; VEMS şi $\dot{V}mx$ sînt reduse proporţional cu CV, rezultînd tabloul unei disfuncţii restrictive cu raport VR/CPT crescut, care în această conjunctură nu semnifică însă hiperinflaţie pulmonară. Existenţa de teritorii alveolare cu expansiune diferită, pentru unele chiar nulă, generează distribuţia neuniformă a aerului inspirat, care nu se însoţeşte însă de creşterea gradientului alveolo-arterial de O_2 ($P(A\text{-}a)o_2$) şi nici de hipoxemie, deoarece perfuzia spaţiilor alveolare de la nivelul sechelei pleurale este abolită sau foarte mult redusă (7);

4) alterarea staticii şi dinamicii peretelui toracic — consecinţa retracţiilor costale la nivelul leziunilor pleuro-parenchimatoase sau a intervenţiilor chirurgicale de tipul toracoplastiei — are un efect asemănător cu al simfizei pleurale; modificările importante ale dinamicii toracale se asociază însă cu creşterea travaliului ventilator şi a costului de O_2 al ventilaţiei, care pot conduce — cînd sînt prezente leziuni parenchimatoase întinse — la hipoventilaţie alveolară, cu hipoxemie şi hipercapnie consecutivă;

5) obstrucţia conductelor aerifere, în special a celor periferice, poate fi rezultatul distorsiunii lor, provocată de procese parenchimatoase extinse şi diseminate, sau de vindecarea defectuoasă a unor leziuni tuberculoase importante ca întindere, cu modificarea consecutivă a geometriei căilor aerifere mici din vecinătate de către procesele cicatriceale (3). Obstrucţia, care pentru a deveni evidentă trebuie să afecteze un număr mare de conducte aerifere mici, se exteriorizează prin: reducerea VEMS disproporţionat faţă de CV (raportul VEMS $\times$ 100/CV subnormal), scăderea $\dot{V}mx$ şi a debitelor ventilatorii maxime în general, dar cu Raw şi travaliul ventilator rezistiv în căile aerifere deseori în limite normale (2) denotînd, pe de o parte, că diametrul canalelor mari este nealterat şi, pe de alta, că stenoza care afectează conductele cu diametrul mic nu este suficient de importantă pentru a provoca mărirea Raw. Creşterea rezistenţei la flux în unele căi aerifere periferice dă naştere la tulburări de distribuţie intrapulmonară a aerului inspirat (plămînii sînt alcătuiţi din unităţi morfo-funcţionale cu constante mecanice de timp diferite), dar, capilarele pulmonare din teritoriile alveolare tributare conductelor stenozate fiind modificate sau suprimate, perfuzia acestor teritorii este redusă sau abolită. Consecinţa este că $P(A\text{-}a)o_2$ nu creşte peste măsură de mult, iar Pao_2 rămîne în limite normale ori este moderat coborîtă. Gradientul alveolo-arterial de O_2 la bolnavii cu tuberculoză pulmonară şi sindrom obstructiv, fără BPOC asociată, este semnificativ mai mic decît la bolnavii cu BPOC, pentru reduceri de acelaşi ordin de mărime ale raportului VEMS $\times$ 100/CV. La bolnavii de tuberculoză cu tulburări obstruc-

tive ale ventilației, scăderea Pao_2 nu este întîlnită cu frecvență mai mare decît atunci cînd obstrucția este severă (raport VEMS × 100/CV sub 50%) și nici atunci valorile absolute nu coboară decît în mod excepțional sub 60 mm Hg(5). $Paco_2$ este de asemenea în limite normale în marea majoritate a cazurilor de tuberculoză cu sindrom obstructiv neasociată cu BPOC, hipercapniile importante ($Paco_2 > 50$ mm Hg) fiind excepționale și practic totdeauna asociate cu reduceri severe ale raportului VEMS× ×100/CV. Relațiile dintre valorile Pao_2 și, respectiv, $Paco_2$, pe de o parte, și parametrii ventilatori uzuali (CV, VEMS, VEMS×100/CV și $\dot{V}$mx), pe de alta, sînt foarte laxe și, în consecință, nu este posibil să se deducă starea hematozei din valorile spirografice; reducerile marcate ale acestora din urmă sînt asociate deseori cu valori normale ale Pao_2 și $Paco_2$ în repaus (5). Această observație sugerează că raporturile $\dot{V}/\dot{Q}$ cu valori sub 0,8 (corespunzînd teritoriilor perfuzate dar neventilate, ori perfuzate în exces față de ventilația lor) sînt relativ puțin numeroase în plămînii bolnavilor de tuberculoză cu sindrom obstructiv. Procesele de endovascularită de la nivelul și din vecinătatea leziunilor tuberculoase, ducînd la ocluzie, par să fie cauza acestei anomalii. Ele explică totodată și creșterea ventilației spațiului mort alveolar, perturbare întîlnită foarte frecvent în tuberculoza pulmonară extinsă, cu sau fără sindrom obstructiv. În sfîrșit, studiul evoluției în timp a tulburărilor ventilatorii la bolnavii cu tuberculoză pulmonară și sindrom obstructiv a arătat că rata de declin a VEMS este inferioară celei observate în mod curent la bolnavii cu BPOC, chiar atunci cînd sînt comparați bolnavi cu reduceri inițiale severe ale VEMS și ale raportului VEMS × 100/CV(4). De cele mai multe ori, deteriorarea în timp a ventilației se suprapune celei observate în cursul procesului normal de îmbătrînire; rata de declin apare mai mare aproape exclusiv în cazurile în care procesul tuberculos se menține activ de multă vreme și în cele în care tuberculozei i se asociază BPOC. În aceste condiții, deteriorarea funcțională poate fi mai severă decît în BPOC, dar nu este totuși la fel de constant întîlnită. Evoluția în timp a perturbărilor obstructive la bolnavii de tuberculoză subliniază — prin lentoarea procesului — caracterul benign al acestora;

6. asocierea tuberculozei pulmonare cu BPOC dă naștere unui tablou funcțional pulmonar mult mai sever, adeseori stenoza căilor aerifere periferice ajungînd atît de strînsă și numărul conductelor afectate atît de mare încît rezistența globală la flux și travaliul ventilator rezistiv sînt net crescute. Frecvent apare hiperinflație pulmonară, însoțită uneori de diminuarea reculului elastic pulmonar, semn că septurile alveolare s-au rupt și că s-a constituit emfizemul pulmonar. Distribuția ventilației își accentuează neuniformizarea (1) și este întovărășită deseori de neuniformitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$, tradusă nu numai prin creșterea ventilației spațiului mort alveolar (alveole ventilate dar neperfuzate sau numai slab perfuzate), ci și prin accentuarea efectului șunt (alveole perfuzate în exces față de ventilația lor). În consecință, gradientul alveolo-arterial al O_2 crește mult mai mult decît la bolnavii de tuberculoză pulmonară cu sindrom obstructiv fără BPOC (7), iar capnograma expiratorie (înregistrarea continuă a concentrației CO_2 în aerul expirat în cursul ventilației spontane în repaus) semnalează o creștere continuă și disproporționat de mare a concentrației CO_2, consecință a faptului că spațiile alveolare tributare conductelor steno-

zate se golesc mai tîrziu decît cele deservite de conducte normale; aerul alveolar care provine din alveolele ce se golesc la sfîrşitul expiraţiei este mai încărcat cu CO_2 decît cel evacuat la început, pentru că a stat mai mult timp în contact cu sîngele din capilare. La bolnavii cu tuberculoză asociată cu BPOC, deteriorarea în timp a ventilaţiei pulmonare este mult mai accentuată decît la subiecţii normali.

Răspunsul bronhomotor la administrarea de aerosoli bronhodilatatori, relevat de creşterea VEMS sau de scăderea Raw, este un argument important pentru asocierea BPOC cu tuberculoza, deşi un test farmacodinamic negativ nu o exclude.

Este greu de evaluat frecvenţa insuficienţei respiratorii la bolnavii cu tuberculoză pulmonară în stadiul actual al endemiei. Depistarea precoce şi eficienţa tratamentului concură la diminuarea considerabilă a formelor de tuberculoză extinsă, generatoare de tulburări funcţionale pulmonare, precum şi la restrîngerea considerabilă a indicaţiei intervenţiilor chirurgicale toraco-pulmonare.

Cele mai frecvente anomalii funcţionale pulmonare observate la bolnavii cu tuberculoză sînt tulburările de distribuţie intrapulmonară a aerului ventilat (6). Ele sînt găsite mai frecvent decît diminuarea volumelor pulmonare statice ori a debitelor de vîrf, traducînd o neomogenitate structurală, care nu este însă suficient de amplă pentru a influenţa geometria şi performanţa cinematică a pompei toracopulmonare. Proprietăţile mecanice pulmonare sînt rareori modificate în tuberculoză; complianţa pulmonară scade în formele cu leziuni extinse proporţional cu volumul pulmonar. În cazurile de miliaria tuberculoasă testele de elasticitate pulmonară apar normale sau reduse proporţional cu volumul pulmonar, observaţie care poate deveni utilă pentru diagnosticul diferenţial cu unele forme de pneumopatie interstiţială difuză cu tablou radiologic asemănător. Difuziunea gazelor prin membrana alveolo-capilară este proporţională cu volumul pulmonar, iar raportul dintre factorul de transfer şi volumul alveolar măsurat este în limite normale, sugerînd că eventualele diminuări ale Tl sînt mai curînd consecinţa diminuării suprafeţei de schimb gazos. Hipoxemia arterială în repaus nu apare decît în condiţiile enumerate anterior şi de cele mai multe ori este moderată. În absenţa asocierilor morbide (în primul rînd cu BPOC) ori a complicaţiilor, bolnavii de tuberculoză nu prezintă hipoventilaţie alveolară decît în cazuri cu amputări foarte mari ale volumelor pulmonare. Hipertensiunea arterială pulmonară nu apare decît în formele distructive extinse ori în cazurile intricate şi nici atunci valorile presiunii arteriale pulmonare medii nu depăşesc decît rareori 30 mm Hg (10), ceea ce explică frecvenţa redusă a cordului pulmonar cronic la tuberculoşi. Adaptarea la efortul muscular pare să fie limitată de ventilaţie, existînd o relaţie destul de bună între puterea maximă suportată şi ventilaţia maximă, exprimată în procente din valoarea teoretică.

Examenul funcţiei respiratorii a plămînului la bolnavii de tuberculoză este necesar şi indispensabil pentru evaluarea riscului operator în cazurile cu indicaţie chirurgicală şi pentru aprecierea capacităţii de muncă a tuberculosului stabilizat, informaţia cea mai utilă fiind furnizată de studiul schimburilor gazoase la un efort muscular de putere progresiv crescîndă (vezi pag. 402). Acest test poate aduce informaţii utile pentru diagnosticul bronhopneumopatiei obstructive cronice asociate.

OBSERVAȚIA 8 prezintă un caz de tuberculoză miliară.
P.A., bărbat, 27 de ani.

Volume pulmonare statice

CV: 3 050 ml (55,5%)
VR: 1 960 ml (125,0%)
CPT: 5 010 ml (70,7%)
VR/CPT: 39,2 (normal 22,2)

Debite ventilatorii

VEMS: 2 330 ml
$\frac{VEMS \times 100}{CV}$: 76,5 (normal 80,0 ± 10,0)
$\dot{V}$mx: 69,9 $l.min^{-1}$ (53,0%)
PEFR: 7.1 $l.s^{-1}$ (normal > 8,0)
$\dot{V}$Emx 50: 2,2 $l.s^{-1}$ (normal > 4,2)
Test farmacodinamic la histamină: negativ

Proprietăți mecanice pulmonare

Cst: 0,120 l.cm H_2O^{-1} (47,0%)
PImx: 34,4 cm H_2O (107,0%)
PImx/CPT: 6,8 cm $H_2O.l^{-1}$ CPT (normal 4,6)
Cdin: 0,069
Cst/Cdin: 1,74 (normal < 1,25)
Raw: 1,6 cm $H_2O.\ l^{-1}.s^{-1}$ (normal < 3,0)
Rperif: 3,4 cm $H_2O.l^{-1}.s^{-1}$ (normal 1,0)

Difuziunea gazelor prin membrana alveolo-capilară

Tco: 24,4 ml $CO.min^{-1}$ .mm Hg^{-1} (72,0%)
Tco/VA: 5,0 ml.$CO.min^{-1}$ .mm Hg^{-1}/l VA (100,0%)

Gaze în sîngele arterial

Pao_2: 79,3 mm Hg (normal 97,4)
Sao_2: 94,1% (normal 95,0)
$Paco_2$: 41,8 mm Hg (normal < 45,0)
$P(A-a)o_2$: 15,2 mm Hg (normal 6,0)
$\dot{V}$sm/$\dot{V}$E: 52,0 (normal 28,0)

Interpretare. Diminuarea CV și a CPT cu păstrarea VR în limite normale, creșterea raportului VR/CPT și diminuarea ventilației maxime proporțional cu scăderea CV. Tabloul funcțional de disfuncție ventilatorie restrictivă, rezultat din datele obținute la investigația funcțională de rutină, este completat cu semnele de obstrucție la fluxul de aer în conductele aerifere distale: creșterea rezistenței la flux în căile periferice (Rperif), dependența complianței de frecvența ventilației (raportul Cst/Cdin crescut), diminuarea debitului expirator instantaneu maxim la 50 % CV ($\dot{V}$Emx 50). Stenoza căilor distale nu este suficient de importantă pentru a face să crească Raw sau să diminue raportul VEMS × 100/CV și poate fi sesizată numai dacă sînt efectuate testele „sensibile" menționate anterior.

Complianța pulmonară statică este diminuată proporțional cu volumul pulmonar, iar reculul elastic al plămînului nu este crescut, după cum reiese din valoarea în limite normale a coeficientului de retracție elastică (PImx/CPT). În contextul imaginii radiologice (opacități micronodulare diseminate) acest semn este util pentru diferențierea de pneumopatii interstițiale difuze cu aspect radiologic asemănător. Difuziunea prin membrana alveolo-capilară este normală pentru volumul pulmonar actual (raportul Tco/VA normal).

Leziunile specifice și stenozele distale pe care le antrenează (testul negativ la histamină face mai puțin probabilă — dar nu exclude — asocierea cu BPOC) determină foarte probabil neuniformitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$, așa cum sugerează creșterea $P(A-a)o_2$ și a ventilației spațiului mort ($\dot{V}$sm/$\dot{V}$E). Efectul șunt ar putea explica hipoxemia arterială discretă semnalată de Pao_2.

Diagnosticul funcțional este de insuficiență pulmonară parțială, probabil prin neuniformizarea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$, în cadrul unei disfuncții ventilatorii mixte, prin restricție volumetrică și tulburări obstructive în segmentul distal al căilor aerifere.

Bibliografie selectivă

1. BLAIR, E., HICKAM, J. B. — *Amer. Rev. Tuberc.*, 1956, *73*, 343.
2. DUȚU, ȘT., JIENESCU, ZOICA — *Probl. Tuberc. (Buc.)*, 1966, *7*, 87.
3. DUȚU, ȘT., JIENESCU, ZOICA, PLOPEANU, D. — *Ftiziologia*, 1967, *2*, 167.
4. DUȚU, ȘT., STUPCANU, C., ZOI, A. — *Probl. Tuberc. (Buc.)*, 1973, *12*, 211,
5. DUȚU, ȘT., JIENESCU, ZOICA, PLOPEANU, D. — *Ftiziologia*, 1973, *5*, 507.
6. DUȚU, ȘT., JIENESCU, ZOICA, UNGUREANU, L. — *Pneumonologie*, 1970, *143*, 363.
7. DUȚU, ȘT., JIENESCU, ZOICA — *Probl. Tuberc. (Buc.)*, 1976, *15*, 255.
8. NICODEMOWICZ, E., SAUNIER, C., SADOUL, P. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1966, *30*, 55.
9. SIMONIN, P., SADOUL, P., CHABOT, B. — *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1956, *20*, 547.
10. UGGLA, L. G. — *Acta tuberc. scand.*, 1957, *suppl.* 41.

PLĂMÎNUL DE ŞOC

Instalarea unei insuficienţe pulmonare progresive a fost de multă vreme observată la politraumatizaţii fără leziuni toraco-pulmonare, precum şi în cursul evoluţiei stărilor de şoc de diverse etiologii (hemoragic, septic, postoperator, anafilactic, cardiogen, postcombustional etc.). Aceste complicaţii pulmonare acute, cu tablou clinic şi modificări morfopatologice caracteristice, au primit diverse denumiri, printre care: plămînul umed, plămînul rigid, plămînul hipoperfuzat, plămînul microembolic, embolismul pulmonar grav, atelectazia congestivă, plămînul posttraumatic, detresa respiratorie traumatică, plămînul de Vietnam etc. (16). Importanţa acestor grave complicaţii pulmonare ale şocului a fost evidenţiată mai ales în ultimele 2 decenii, cînd s-a arătat că ele reprezintă una din cauzele importante ale morbidităţii şi mortalităţii „cazurilor critice“, fiind răspunzătoare de moartea a aproximativ 1/3 din pacienţii care au suferit intervenţii chirurgicale mari sau traumatisme severe (6), sau a 70% din cei cu traume grave şi infecţii (3). Creşterea interesului pentru acest tip etiologic special de insuficienţă respiratorie acută se datoreşte atît faptului că evacuarea mai rapidă a politraumatizatilo› şi răniţilor de război şi instituirea precoce a terapiei intensive au mărit procentul şi durata supravieţuirii lor, permiţînd instalarea complicaţiilor pulmonare, cît şi monitorizării mai extinse a gazelor sanguine, procedeu care a dus la descoperirea unor tulburări ce ar fi trecut altfel neobservate (18).

Manifestările clinice pulmonare debutează, obişnuit, după o perioadă de latenţă de 12—24 de ore, dar uneori şi după 3—4 zile de la producerea agresiunii. Moore (11) a descris 4 faze evolutive sindromului plămînului de şoc: în prima perioadă pacientul hiperventilează, menţinîndu-şi la limită Pao_2 dar cu hipocapnie şi acidemie lactică şi creşterea progresivă a şuntului fiziologic intrapulmonar; după resuscitare se intră în faza a doua, în care valorile tensiunii arteriale sistemice şi ale debitului cardiac sînt normale, sau chiar crescute, minut/volumul revine la normal şi echilibrul acido-bazic are tendinţă spre alcaloză metabolică, parţial datorită şi metabolizării citratului din sîngele perfuzat; după 6—24 de ore se intră în faza a treia, ventilaţia creşte şi ca urmare $Paco_2$ scade, Pao_2 începe să coboare, şuntul intrapulmonar se intensifică şi pe radiografia pulmonară apar semnele unei infiltraţii diseminate (edem focal), dînd aspectul de furtună de zăpadă (17); în faza ultimă se instalează o hipoxemie severă progresivă, însoţită de hipercapnie şi acidoză lactică, manifestări clinice grave (dispnee, tahipnee, cianoză, volum curent crescut), debit cardiac diminuat, radiologic modificări omogene

difuze (edem confluent), evoluție spre exitus în 2—3 zile (17).

Examenele de laborator arată trombocitopenie, hipofibrinogenemie, inhibiția sistemului fibrinolitic; culturile din spută și secrețiile traheale sînt negative în stadiile inițiale ale sindromului, dovedind că factorii infecțioși nu au nici un rol în instalarea plămînului de șoc (5); determinarea gazelor sanguine evidențiază, la început, scăderea moderată atît a Pao_2 (50—60 mm Hg), cît și a $Paco_2$ (20—30 mm Hg) — alcaloza gazoasă fiind secundară hiperventilației —, apoi, pe măsura agravării evoluției, scăderea progresivă a Pao_2, în timp ce $Paco_2$ începe să crească și pH sanguin se normalizează, iar în fazele foarte avansate Pao_2 ajunge la valori sub 40 mm Hg, în timp ce $Paco_2$, este doar moderat crescută (2). Hipercapnia nu este prea intensă, atît din cauză că reducerea consumului tisular de O_2 scade corespunzător și producerea de CO_2, cît și consecutiv creșterii marcate a frecvenței și profunzimii respirațiilor, ca urmare a activării intense a chemoreceptorilor periferici, rezultat al diminuării irigației corpusculilor aortici și sino-carotidieni.

Explorarea funcțională pulmonară evidențiază scăderea complianței și a CRF, creșterea ventilației/minut, scăderea saturației în O_2 a sîngelui (chiar și atunci cînd bolnavul respiră O_2 100%), ca urmare a șuntului dreapta-stînga consecutiv colapsului alveolar, hipertensiune pulmonară însoțită de insuficiența cordului drept. Concomitent cu manifestările pulmonare se instalează și semne de insuficiență hepatică și renală, precum și semne de infecție, iar din trahee pot fi cultivați germeni gram negativi (17).

Examenele necropsice arată plămîni umezi, denși, cu conținut de aer redus și aspect de hepatizație, iar examenul microscopic evidențiază edem interstițial și alveolar, colaps alveolar, microtrombi fibrino-plachetari și leucocitari în vasele pulmonare, hemoragii focale și alveolare, hiperplazia endoteliilor alveolare și a macrofagelor. Urmărirea în timp a modificărilor morfopatologice pulmonare a demonstrat o evoluție bistadială, primul stadiu, de pneumonită, fiind caracterizat prin congestie intravasculară, edem interstițial septal, infiltrație cu celule rotunde și colaps alveolar focal — modificări similare celor care apar în cursul procesului de rejet al plămînului transplantat — (6), iar dacă nu se intervine energic și la timp evoluția se face către stadiul al doilea, caracterizat prin tabloul clasic al bronhopneumoniei (19).

Corelînd manifestările funcționale cu cele morfopatologice pulmonare, s-a constatat că stadiul întîi provoacă hipoxemie, însoțită de alcaloză metabolică și creșterea rezistenței vasculare pulmonare, iar stadiul al doilea determină insuficiență pulmonară progresivă.

Etiopatogenia plămînului de șoc este încă insuficient elucidată, în pofida numeroaselor cercetări clinice și experimentale întreprinse, deoarece faptul că o serie de agresiuni acute determină tulburări funcționale și structurale identice sugerează, fie existența unui factor activator comun, fie că plămînul poate reacționa la agresiune doar într-un mod limitat (16). În orice caz, un fapt este bine demonstrat experimental și anume că factorii cauzali ai alterărilor funcționale pulmonare provin din sînge, deoarece plămînul exclus circulator în timpul șocului (șunt cardio-pulmonar) este protejat de lezare (6), iar perfuzia unui lob pulmonar *in situ* cu sînge de la un animal șocat produce în jumătate de oră tabloul histologic complet al pneumonitei precoce și creșterea intensă a rezistenței vasculare pulmonare, în timp ce restul plămînului, perfuzat cu sîngele animalului

neșocat, rămîne intact (7). Aceste constatări au impus opinia, acceptată actualmente de majoritatea autorilor, că modificările funcționale și structurale pulmonare sînt consecința unor tulburări care afectează întreg organismul, plămînul fiind, cel puțin la om, unul dintre organele cele mai afectate în cursul evoluției șocului. Desigur că în unele cazuri insuficiența pulmonară care însoțește stările de șoc (mai ales traumatic) poate fi atribuită traumatizării directe sau indirecte a plămînilor — adesea neobservată —, aspirației de conținut gastric, emboliilor grăsoase (în special în fracturile oaselor lungi), leziunilor cranio-encefalice, transfuziilor excesive sau administrării de soluții electrolitice în cantități prea mari, infecției etc. Dar în cele mai multe cazuri nici unul din acești factori nu poate fi acuzat a fi cauza unică a plămînului de șoc și, de aceea, se admite că în producerea acestei grave complicații intervin factori multipli sistemici, într-o secvență încă greu de precizat.

Cercetările morfopatologice au evidențiat în plămînul de șoc prezența unor microfocare necrotice și hemoragice diseminate, similare celor găsite în alte organe (rinichi, creier, ficat etc.), caracteristice sindromului de coagulare intravasculară diseminată (C.I.D.), care se instalează în fazele evolutive tardive ale șocului și constituie una din cauzele principale ale ireversibilității și morții. S-a evidențiat chiar o relație directă între C.I.D. și severitatea insuficienței pulmonare posttraumatice.

În cazurile în care plămînul de șoc este consecința unor politraumatisme însoțite de fracturi ale oaselor lungi, manifestările clinice și leziunile morfopatologice pulmonare sînt mai grave, iar în vasele pulmonare se găsesc multipli trombi în vecinătatea embolusurilor lipidice, care uneori apar înconjurate de unul sau mai multe straturi de plachete (1). În cazurile de șoc prin alte cauze, sindromul de C.I.D. este consecința tardivă a sechestrării sîngelui în sectorul microcirculației, a stazei, a acidozei metabolice tisulare și a eliberării de factori tromboplastinici din celulele în hipoxie și acidoză. Prezența de microtrombi în fazele avansate ale șocului este asociată cu scăderea numărului plachetelor din sîngele periferic, ca urmare a acumulării lor în diferite organe, și, în special, în plămîni. Obstrucția vaselor mici pulmonare prin microemboli fibrino-plachetari are ca rezultat creșterea inegalității raporturilor ventilație/perfuzie și a șuntului intrapulmonar, edem și hemoragii interstițiale și alveolare și apoi atelectazia, procese la care contribuie și alterările sintezei și calităților surfactantului, datorate unui factor plasmatic elaborat probabil de celulele hepatice (9).

În plămînul de șoc, C.I.D. apare ca o consecință a alterării funcției de filtrare a plămînului, la nivelul capilarelor pulmonare fiind reținute agregate plachetare și eritrocitare, polimorfonucleare neutrofile, particule lipidice sau materiale particulate eliberate din celulele lezate. Numeroase cercetări au demonstrat că plămînul normal este dotat cu o remarcabilă capacitate de a înlătura diversele particule oprite în vasele sale, capacitate care este alterată în fazele avansate ale șocului, cînd acești microemboli, care nu mai pot fi distruși, stimulează apariția coagulării intravasculare. O consecință importantă a microembolismului pulmonar este creșterea permeabilității vasculare, urmată de constituirea edemului interstițial și alveolar prin extravazarea unui lichid foarte bogat în proteine (17).

O problemă importantă este dacă microembolii opriți la nivelul „filtrului" pulmonar acționează prin obstrucția mecanică a vaselor sau prin

eliberarea unor factori vasoactivi şi/ sau a unor enzime care pot genera asemenea factori, prin acţiune asupra unor constituenţi plasmatici sau tisulari (pulmonari). Cercetări experimentale, constînd în injectarea de trombină sau de protrombină — substanţă care are, ca şi trombina, proprietatea de a agrega plachetele —, au arătat că ambele substanţe determină scăderea cu mai mult de 90% a numărului plachetelor din sîngele periferic şi creşterea de 10 ori a numărului plachetelor din plămîni, concomitent producîndu-se hipotensiune arterială sistemică şi hipertensiune pulmonară cu creştere acută majoră a complianţei dinamice pulmonare, creşterea rezistenţei neelastice pulmonare şi scăderea Pao_2. Injecţia prealabilă de methysergide, inhibitor serotoninic, sau de acid acetilsalicilic, un inhibitor serotoninic şi mai puternic, face ca injecţia de trombină sau de protrombină să determine aceleaşi modificări numerice şi de repartiţie plachetară, dar neînsoţite de hipertensiune pulmonară. Aceste rezultate dovedesc că acumularea de mari cantităţi de agregate plachetare contribuie foarte puţin prin obstrucţia mecanică la producerea hipertensiunii pulmonare, responsabile pentru aceasta fiind serotonina şi alte substanţe eliberate din plachete după agregarea lor.

Activarea intravasculară a trombinei, uşor realizabilă cînd se asociază staza sanguină, hipoxia, acidoza şi eliberarea de factori activi din celulele lezate, este un proces autocatalitic, care are ca rezultat atît transformarea fibrinogenului în fibrină, cît şi stimularea agregării plachetare urmată de eliberarea de factori activi, generaţi sau doar vehiculaţi de aceste elemente. Examenul necropsic a demonstrat în plămîni acumulări importante de fibrină şi depozite fibrinoase intravasculare, concomitent cu inhibiţia sistemului fibrinolitic (4). Leziunile pulmonare nu au putut fi produse experimental numai prin injectarea de trombină, ci doar dacă trombinei i s-a asociat un inhibitor fibrinolitic (acidul tranexamic), acesta din urmă stimulînd retenţia pulmonară de plachete şi leucocite. Apare probabil că inhibitorul fibrinolitic acţionează prin alterarea funcţiei de epurare a plămînilor de diverşi microemboli (fibrină, plachete, leucocite, lipide etc.). La pacienţii şocaţi cu insuficienţă respiratorie s-au evidenţiat de asemenea scăderi ale nivelului plasminogenului şi ale activatorilor săi, concomitent cu creşteri ale inhibitorilor activatorului plasminogenului şi ale antiplasminei (10). Defibrinogenarea prealabilă a sîngelui, prin injectare de reptilază, previne instalarea leziunilor pulmonare care apar consecutiv injectării de trombină + inhibitor fibrinolitic, dovedind importanţa fibrinei care acţionează probabil ca o reţea, capturînd şi reţinînd agregatele plachetare în vasele pulmonare mici. În schimb, trombocitopenia indusă prin administrarea de ser antiplachetar şi leucopenia cu trombocitopenie provocate prin injectarea de melphan (Alkeran) nu au influenţat apariţia leziunilor pulmonare după injectarea de trombină + inhibitor fibrinolitic. Aceste rezultate duc la concluzia că desfăşurarea secvenţei de procese, care au ca rezultat producerea leziunilor pulmonare din şoc, poate fi realizată doar prin captarea şi retenţia fibrinei în vasele pulmonare mici. Deoarece în aceste experienţe s-a utilizat un inhibitor fibrinolitic reiese că produşii de degradare a fibrinei nu deţin nici un rol în constituirea plămînului de şoc.

Altă serie de cercetări a evidenţiat importanţa patogenică a unor factori activi eliberaţi din leucocitele şi plachetele sechestrate în vasele pulmonare în timpul şocului (15). Astfel, s-a constatat că în şocurile hemoragic şi en-

dotoxemic se produc modificări morfologice pulmonare identice, care constau în leziuni endoteliale şi epiteliale, concomitent cu acumularea în vasele pulmonare de mari cantităţi de leucocite — în special de polimorfonucleare neutrofile —, care sînt în cea mai mare parte degranulate. De aceea, s-a sugerat că leziunile pulmonare ar fi rezultatul descărcării din lisosomii leucocitari a unor enzime proteolitice, ca urmare a permeabilizării membranelor lisosomale, sub influenţa unor diverşi factori prezenţi în sîngele şocaţilor (acidoză, endotoxine, complexe AG-AC — în ser s-a evidenţiat prezenţa de anticorpi ADN (14) —, produşii rezultaţi prin scindarea constituenţilor complementului etc.). Importanţa factorilor eliberaţi prin degranularea polimorfonuclearelor neutrofile este susţinută de constatarea că depleţia prealabilă a acestor leucocite prin methotrexat diminuă foarte mult intensitatea leziunilor pulmonare din şoc, fără a influenţa însă mortalitatea globală a animalelor (1).

Agregarea plachetară poate fi produsă de numeroşi factori care pot apare în sînge în stările de şoc (trombină, ATP şi ADP, colagen, epinefrină, unii acizi graşi saturaţi cu lanţ lung, endotoxine etc.) şi este urmată de o reacţie de eliminare a unor factori prezenţi în hialomer. Experimental, s-a demonstrat că după injectarea de trombină, ca urmare a agregării plachetare şi a eliberării de factori vasoactivi (ADP, ATP, serotonină, histamină, enzime lisosomale şi alte substanţe încă neidentificate), se produce vasoconstricţie pulmonară, cu creşterea consecutivă a rezistenţei vasculare pulmonare. Histamina nu pare a deţine un rol patogenic în producerea vasoconstricţiei pulmonare, cel puţin la cîine, ale cărui plachete sînt lipsite de această amină. În schimb, nu se poate exclude participarea prostaglandinelor, în special a Pr E_2, care exercită efecte similare histaminei, producînd spasm bronşiolar şi atelectazie alveolară. Un argument pentru rolul prostaglandinelor este constatarea că modificările funcţionale şi structurale ale plămînului de şoc nu mai apar după administrarea de acid acetilsalicilic, inhibitor al sintezei prostaglandinelor (12).

Sistemul kininelor plasmatice a fost mult investigat în ultimii ani deoarece s-a demonstrat că este activat în diversele tipuri etiologice de şoc şi polipeptidele care rezultă prin activarea sa exercită importante efecte biologice. Sistemul kininelor plasmatice este activat de o serie de proteaze, a căror activitate creşte în şoc (factorul Hageman, plasmina, hidrolazele lisosomale, trombina etc.). Aceste diverse proteaze activează prekallikreinaza — enzimă care transformă prekallikreina în kallikreină activă — şi la rîndul său, aceasta separă kinine dintr-o proteină plasmatică denumită kininogen, sintetizată de ficat (3). Cercetări efectuate în diverse tipuri etiologice de şoc au demonstrat scăderi mari ale nivelului kininogenului plasmatic, pînă la valori minime la pacienţii care au sucombat, cu toate că au primit repetate transfuzii de sînge, şi cu creşteri spre normal la cei care au supravieţuit. Scăderea kininogenului plasmatic este consecinţa generării active de kinine deşi probabil că mai intervine şi o inhibiţie a sintezei hepatice a acestui factor. O evoluţie inversă are activitatea kallikreinei plasmatice, care creşte progresiv la şocaţii care evoluează spre exitus şi se menţine la nivele uşor crescute la cei care supravieţuiesc şocului. Concentraţia prekallikreinei plasmatice scade de asemenea la şocaţi, dar nu atît de mult ca aceea a kininogenului. Aceste cercetări sugerează următoarea secvenţă a activării sistemului kininelor în şoc: activarea factorului Hageman (factorul XII al coagulării) —

conversiunea factorului XII într-un activator prekallikreinic cu greutate moleculară mai mică, activarea prekallikreinei, eliberarea de kinine din kininogen, scăderea kallikreinei active și depleția de kininogen. La rîndul său, infuzia de kallikreină, efectuată la cîini, determină o scădere ușoară a activității ^{51}Cr (care a fost utilizat pentru marcarea plachetelor) în sîngele periferic, în schimb o creștere marcată a activității izotopului în plămîni, iar activitatea ^{135}I din sîngele periferic (care a marcat fibrinogenul) a scăzut ușor după injecția de kallikreină, fără modificări semnificative ale activității pulmonare (13). Aceste cercetări dovedesc că sub influența kallikreinei se produc modificări plachetare numerice și de distribuție similare celor din șoc, sugerînd participarea acestei enzime în patogenia plămînului de șoc (8).

Kininele plasmatice, rezultate prin acțiunea acestor enzime activate asupra unor proteine plasmatice, sînt un grup polimorf de polipeptide dintre care mai studiate au fost: Kallidin II, un decapeptid produs prin acțiunea kallikreinei asupra unei α_2-globuline plasmatice, și bradikinina (Kallidin I) un nonapeptid rezultat prin desprinderea unei molecule de lizină din Kallidin II, sub acțiunea unei aminopeptidaze. Produse în cursul șocului, în special de intestinul ischemic, ambele kinine menționate determină vasodilatație și creșterea permeabilității capilare, bronhoconstricție, acțiuni care ar putea interveni în patogenia plămînului de șoc, dar probabil fără un rol deosebit de important, deoarece sînt distruse rapid enzimatic, în special în plămîni.

Nu este exclus ca în stările de șoc, ca urmare a scăderii activității plămînilor de a inactiva bradikinina, această kinină să fie inactivată mai lent și ca urmare să-și poată desfășura activitățile mult mai intens. De asemenea, s-a mai arătat că unele kinine plasmatice (bradikinina, kallidina și metionil-lizil-bradikinina) pot elibera histamină și alte substanțe vasoactive (serotonină, dopamină, substanța cu acțiune lentă — SRS — etc.) din mastocitele situate în stricta vecinătate a vaselor sanguine și a pereților alveolari și bronșiolari, ca urmare a degranulării lor. Kininele plasmatice nu sînt singurele substanțe care pot realiza degranularea mastocitelor, acest proces fiind produs și de compușii bazici, reacțiile AG—AC, activarea complementului, celulele inflamatorii, edemul și hipoxia, anafilatoxina etc. La rîndul lor, plămînii conțin kininaze, care se pare că se eliberează în cantități crescute cînd crește concentrația kininelor, mecanism tulburat în stările de șoc.

Din sumara prezentare a datelor actuale asupra etiopatogeniei plămînului de șoc reiese că problema nu este încă elucidată. Plămînul apare a fi lezat, ca urmare a unor modificări sistemice, din cauza alterării funcției sale de a epura și distruge diverse substanțe particulate sau macromoleculare care au fost reținute în capilare. Recent s-a emis o ipoteză conform căreia plămînul de șoc ar fi consecința alterării funcționalității sistemului reticulo-histiocitar hepatic (16). După cum s-a dovedit prin multiple cercetări experimentale, mucoasa intestinală nu este un filtru perfect nici în condiții fiziologice, dar diversele substanțe macromoleculare sau particulate care au ajuns în sîngele portal (endotoxine, bacterii, proteine, picături lipidice, enzime etc.) sînt captate de celulele SRH hepatic (celulele Kupffer și celulele endoteliale ale sinusoidelor). Celulele SRH hepatic acționează, deci, ca un filtru care împiedică aceste substanțe — unele anodine, altele foarte toxice — să ajungă în circulația sistemică. Aceleași celule dețin un rol important și în extracția din sîngele care perfuzează ficatul a substanțelor procoagulante și a produșilor coagulării și fibrinolizei,

prevenind apariția unei coagulări intravasculare diseminate. În cazurile cînd activitatea de epurare a celulelor SRH hepatic este alterată, substanțele macromoleculare și particulate de proveniență intestinală, precum și produșii coagulării și fibrinolizei, ajung la cel de al doilea filtru — cel pulmonar —, reprezentat de macrofagele din septurile alveolare și celulele libere din spațiile alveolare, al căror rol fiziologic este de a înlătura particulele inhalate ajunse la alveole.

În condiții de șoc, bariera mucoasei intestinale, ca urmare a ischemiei, devine mai puțin eficientă, permițînd intrarea în circulația portală a unor cantități sporite de substanțe din lumen (endotoxine, substanțe vasoactive, enzime lisosomale, substanța care deprimă SRH etc.). Celulele SRH hepatic, a căror funcție de epurare este de asemenea alterară în șoc din cauza hipoirigației și a hipoxiei, nu pot reține decît parțial aceste materiale care vor ajunge prin circulația sistemică la plămîni. În stările de șoc este stimulată, de asemenea, atît coagularea, cît și fibrinoliza și produșii acestor procese, precum și factorii procoagulanți, nu mai sînt epurați din sînge de celulele SRH hepatic și ca urmare apar microtrombi plachetari și coagulare intravasculară diseminată în diverse organe, inclusiv în plămîni. Tot în plămîni se mai acumulează și macrofage hepatice, mobilizate și intrate în circulație, conținînd materiale fagocitate neprelucrate, precum și polimorfonucleare, unele cu germeni fagocitați. Ca urmare a acestui abundent material fagocitabil care se acumulează în vasele pulmonare, se vor elibera diverse substanțe nocive, care acționînd direct asupra țesutului pulmonar vor determina tulburările funcționale și leziunile structurale caracteristice plămînului de șoc (16).

Bibliografie selectivă

1. BROWN, A. A., WILLOUGHBY, D. A. — Structural Changes in The Lung of Rats after Three Types of Shock. În: „The Lung in Shock" (sub red.: *G. L., Haberland, D. H., Lewis)*, Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1973, p. 21.
2. BRUCKNER I. (sub red.) — Plămînul de șoc. În: „Medicina internă", Edit. medicală, București, 1979, p. 191.
3. BUCUR, A. I. — The Lung in Shock. În: „Shock — Pathology, Metabolism, Shock Cell, Treatment (sub red. *I., Șuteu)*, Abacus Press, Turnbridge—Wells—Kent, 1977, p. 367.
4. BUSH, C., LINDQUIST, O., SALDEN, T. — Effects of Defibrinogenation Leukocytopenia and Thrombocytopenia on Pulmonary Insufficiency Induced by Intravenous Infusion of Thrombin and AMCA in The Dog. În: „The Lung in Shock" (sub red. *G. L., Haberland, D. H., Lewis)*, Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1973, p. 43.
5. CLOWES, G. H. A., ZUSCHNIED, W., TURNER, M. B., BLACKNURN, G. L., RUBIN, J. W., TOALA, P., GREEN, G. — *Ann. Surg.*, 1968, 167, 630.
6. CLOWES, G. H. A. — The Pulmonary Response to Circulating Agents in Posttraumatic and Septic Shock. În: „The Lung in Shock" (sub red. *G. L., Haberland, D. H., Lewis)*, Schattauer Verlag, Stuttgart—New York, 1973, p. 71.
7. FARRINGTON, G. H., SARAVIS, C. A., COSSETTE, G. R., MILLER, D. A., CLOWES, G. H. A. — *Surgery*, 1970, 68, 136.
8. HEIDEMANN, M., LEWIS D. H. — The Effect of Kallikrein on Cell Trapping in The Lung. În: „The Lung in Shock" (sub red. *G. L., Haberland, D. H., Lewis)*, Schattauer Verlag, Stuttgart—New York, 1973, p. 63.
9. LEVITSKY, S., ANNABLE, C. A., PARK, B. S. — *Ann. Surg.*, 1971, 173, 1, 107.
10. LILIENBERG, G., RAMMER, L., SALDEN, T., THORÉN, L., UDDSTRÖMER, L. — *Acta chir. scand.*, 1970, 136, 87.
11. MOORE, J. D. — *J. Trauma*, 1968, 8, 666.
12. MYRVOLD, H. E., BRANDBERG, A., LEWIS, D. H. — Platelets Fibrinogen and Pulmonary Hemodynamics After Endotoxin in The Dog. În: „The Lung

in Shock" (sub red. *G. L., Haberland, D. H., Lewis)*, Schattauer Verlag, Stuttgart—New York, 1973, p. 175.

13. NAKAJIMA, T., HIRSCH, E. F., OSHIMA, G., ERDÖS, E. G., HERMAN, C. M. — Decrease of Kininogen in Septic Shock in Man. În: „The Lung in Shock" (sub red. *G. L., Haberland, D. H., Lewis)*, Schattauer Verlag, Stuttgart—New York, 1973, p. 131.

14. NICK, W. V. — *Amer. J. Surg.*, 1968, 115, 769.

15. OLSSON, P. RADEGRAN, K., SVEDENBORG, J. — The Platelet Release Reaction as A Cause for Functional Pulmonary Changes in Disseminated Intravascular Coagulation. În: „The Lung in Shock" (sub red. *G. L., Haberland, D. H., Lewis)*, Schattauer Verlag, Stuttgart—New York, 1973, p. 37.

16. PARDY, B. J., DUDLEY, H. A. F. — *Surg. Gynec. Obstet.*, 1977, *142*, 2, 259.

17. SALDEN, T. — On The Pathogenesis of Microembolism Syndrome. În: „The Lung in Shock" (sub red. *G. L., Haberland, D. H., Lewis)*, Schattauer Verlag, Stuttgart—New York, 1973, p. 9.

18. SYKES, M. K., McNICOL, M. W., CAMPBELL, E. J. M. — Respiratory Failure, ed. a II-a, Blackwell Scientific Publications, Oxford—Londra—Edinburgh—Melbourne, 1977, p. 196.

19. WEISSER, A., CLOWES, G. H. A., COLMAN, R. W., TALAMO, R. — Sepsis and Endotoxemia in Pigs. A Comparison of Mortality and Pathophysiology. În: „The Lung in Shock" (sub red. *G. L., Haberland, D. H., Lewis)*, Schattauer Verlag, Stuttgart—New York, 1973, p. 159.

VENTILAȚIA MECANICĂ ȘI OXIGENOTERAPIA

Hipoxemia și hipercapnia cronică sînt în general surprinzător de bine tolerate chiar cînd valorile Pao_2 și $Paco_2$ prezintă abateri mari de la normal. Sînt bine cunoscute cazurile de bronhopneumopatie obstructivă cronică în care ani de zile Pao_2 se menține în jur de 65 mm Hg, iar $Paco_2$ în jur de 50 mm Hg, bolnavul continuînd să aibă o oarecare activitate chiar dacă este redusă. Perturbările hematozei pot fi amendate sau ameliorate tratînd afecțiunea cauzală: rezolvarea puseelor acute la un bronhopneumopat cronic prin antibioterapie, de exemplu, face să crească Pao_2 și diminuă hipercapnia datorită dezobstrucției căilor aerifere mici odată cu cedarea procesului inflamator acut. Cînd însă tratamentul de bază nu reușește că readucă gazele din sîngele arterial la un nivel compatibil cu o respirație celulară satisfăcătoare și, mai ales, cînd Pao_2 și $Paco_2$ continuă să se deterioreze cu tot tratamentul cauzal administrat, ori cînd insuficiența pulmonară se instalează brusc și se agravează rapid, devine necesar să se recurgă la măsuri terapeutice cu impact direct asupra schimbului gazos la nivelul plămînilor. Acestea sînt ventilația mecanică și oxigenoterapia.

Ventilația mecanică

Ventilația mecanică constă în corectarea sau compensarea hipoventilației alveolare cu ajutorul unor dispozitive sau aparate mecanice. Ea este indicată în condițiile clinice în care ventilația alveolară nu mai poate fi menținută la nivelul necesar depurării sîngelui circulant de excesul de CO_2 produs în cursul procesului de catabolism. Pentru simplificare, aceste condiții pot fi grupate în trei categorii: *1.* afecțiuni ale centrilor respiratori, paralizie a mușchilor ventilatori, deformări toracice (hipoventilație alveolară cu plămîni normali); *2.* afecțiuni cu sindrom obstructiv, în primul rînd, bronhopneumopatia obstructivă cronică, dar și sindromul obstructiv posttuberculos și *3.* pneumopatiile interstițiale difuze.

La indicația clasică a ventilației mecanice — hipoventilația alveolară globală caracterizată prin hipercapnie, acidoză și hipoxie alveolară cu hipoxemie arterială — s-au adăugat în ultimul timp cazurile cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ inegale, în care predomină efectul șunt și care se caracterizează prin hiperventilație globală, hipoxemie, hipocapnie, și alcaloză (3); în aceste cazuri, hipoxemia nu este corectată de creșterea concentrației O_2 în aerul inspirat, dacă nu se asistă concomitent și ventilația. La astfel de bolnavi, P_{AO_2} se află în limite normale ori chiar ușor deasupra (spre deosebire de ce se întîmplă în hipoventilația alveolară globală unde P_{AO_2} este mică), și mecanica pulmonară globală este de asemenea normală, anomalia constînd în distribuția intrapulmonară neuniformă a aerului inspirat. Efectul șunt care se produce în spațiile alveo-

lare cu raport $\dot{V}/\dot{Q}$ mic dă naştere la hipoxemie care stimulează hiperventilaţia teritoriilor normale; aceasta însă nu poate corecta hipoxemia (cantitatea de O_2 preluată în plus de sîngele din capilarele pulmonare depinde de mărimea P_{AO_2} şi nu de creşterea ventilaţiei), în schimb, provoacă hipocapnie. Această perturbare funcţională se întîlneşte în boala căilor aerifere mici, în edemul pulmonar, în sindromul plămînului de şoc şi în stările caracterizate prin lipsă de surfactant pulmonar. Mulţi bolnavi prezintă cele două anomalii — hipoventilaţie alveolară globală şi distribuţie neuniformă a ventilaţiei — asociate.

Momentul instituirii ventilaţiei mecanice este dificil de stabilit. Teoretic se consideră că ventilaţia mecanică este necesară cînd schimbul gazos dintre sîngele capilar sistemic şi celule tinde să se deterioreze. Din punct de vedere practic, lipsa mijloacelor de investigare a acestei etape a schimbului gazos global lasă aprecierea momentului în care ventilaţia mecanică trebuie instituită pe baza unor criterii mai puţin ferme. S-a propus să se considere că ventilaţia mecanică este necesară dacă sînt semne clinice de insuficienţă respiratorie, obiectivizată de creşterea Pa_{CO_2} dincolo de 55 mm Hg şi de coborîrea pH sub 7,25 (scăderea Pa_{O_2} este constantă, dar nu joacă rol de criteriu în această situaţie). Indicaţia ventilaţiei mecanice cîştigă în fermitate dacă anomaliile menţionate s-au instalat în scurt timp.

Ventilaţia mecanică cuprinde procedee foarte variate care pot fi clasificate în două categorii: *ventilaţie asistată*, termen sub care sînt cuprinse măsurile care tind să sporească şi să amelioreze ventilaţia spontană, deficitară, a bolnavului şi *ventilaţie controlată*, cuprinzînd procedeele de ventilare mecanică ce se desfăşoară fără niciun fel de participare din partea bolnavului (2).

Indiferent de categorie, aparatele folosite în ventilarea mecanică fac să pătrundă aerul în plămîni fie aplicînd o presiune negativă (de fapt, subatmosferică) la suprafaţa externă a toracelui, fie trimiţînd aerul sub presiune în spaţiile alveolare (aparate cu presiune pozitivă) (2).

Efectele ventilaţiei mecanice asupra funcţiei ventilatorii a plămînilor pot fi sintetizate astfel:

— creşterea ventilaţiei globale/minut,

— creşterea ventilaţiei alveolare,

— ameliorarea distribuţiei intrapulmonare a aerului inspirat,

— reducerea hipercapniei (şi, implicit, a hipoxemiei),

— diminuarea lucrului mecanic ventilator.

Pentru ameliorarea ventilaţiei pulmonare este de primă importanţă ca fluxul de aer să poată pătrunde şi în alveolele neventilate. Sub acest aspect, ventilaţia mecanică în presiune pozitivă joacă un rol de prim rang, pentrucă favorizînd accesul aerului în unităţile pulmonare blocate ameliorează sau chiar uniformizează distribuţia aerului inspirat în tot plămînul, reducînd inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ în plămîni, odată cu diminuarea sau suprimarea teritoriilor neventilate, dar perfuzate. Consecinţa uniformizării distribuţiei aerului inspirat este ameliorarea schimburilor gazoase prin membrana alveolo-capilară, care se traduce prin diminuarea ori chiar amendarea hipoxemiei. Creşterea concomitentă a $\dot{V}A$ conduce la micşorarea hipercapniei şi creşterea pH. Reducerea hipercapniei poate fi rezultatul hiperventilării alveolelor care erau funcţionale încă dinainte de aplicarea ventilaţiei mecanice ori se poate datora uniformizării ventilaţiei în toate spaţiile alveolare; în primul caz, Pa_{CO_2} scade, dar Pa_{O_2} rămîne joasă, în timp ce în a doua eventualitate, reducerea hipercapniei se însoţeşte de corectarea hipoxemiei, atestînd

prin aceasta ameliorarea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$.

Un efect terapeutic de primă importanță al ventilației mecanice este și reducerea semnificativă a lucrului mecanic și a energiei cheltuită de organismul bolnav pentru efectuarea ventilației în condițiile creșterii rezistenței la flux în căile aerifere. Preluarea travaliului ventilator de către aparat reduce totodată și producerea de CO_2 globală (la care mușchii ventilatori contribuie cu o cotă apreciabilă, la bolnavii cu sindrom obstructiv sever) și astfel ventilația mecanică modifică ambii factori care concură la geneza hipercapniei: suprimă hipoventilația alveolară și diminuă $\dot{V}co_2$. Bine înțeles, pentru a obține aceste rezultate este necesar să se adapteze ventilația prin aparat la nevoile organismului și să se evite ca bolnavul să se „lupte“ cu aparatul, incercînd să obțină mai mult aer (ceea ce se poate solda cu efect invers: o creștere apreciabilă a WP).

În ventilația cu presiune pozitivă, presiunea în plămîni în cursul inspirației fiind mai mare decît presiunea din restul organismului (pe cînd în ventilația spotană presiunea în plămîni în inspirație este mai mică) poate perturba întoarcerea sîngelui venos la inima dreaptă. Deși în mod obișnuit aceasta nu se produce, la bolnavii cu deficit cardiac acest efect circulator al ventilației mecanice se poate solda cu edeme periferice, tromboze ori chiar cu colaps circulator sau șoc.

Corectarea anomaliilor respiratorii prin ventilație mecanică trebuie să evite hiperventilarea instrumentală a plămînilor. Deși bolnavul în insuficiență pulmonară acută necesită în primul rînd creșterea mecanică a ventilației alveolare, augmentarea excesivă a ei poate transforma cu ușurință o acidoză respiratorie cronică într-o alcaloză metabolică periculoasă. Dacă CO_2 în exces este eliminat rapid prin ventilație mecanică, cantitățile mari de bicarbonat rămase în sîngele circulant vor face ca pH să treacă brusc în zona alcalozei severe, afectînd circulația cerebrală și provocînd tulburări de conducere în miocard.

Acestea sînt întîlnite mai ales la bolnavii la care insuficiența pulmonară acută a survenit pe fondul unei hipercapnii cronice. Creșterea cronică a $Paco_2$ face ca circulația cerebrală să se adapteze la o perfuzie sporită, astfel că o diminuare bruscă a $Paco_2$ în această condiție riscă să producă ischemie cerebrală prin micșorarea debitului sanguin cerebral la care se obișnuise.

Oxigenoterapia

Administrarea de O_2 are drept scop să corecteze hipoxia tisulară, care este considerată probabilă dacă Pao_2 coboară sub 50 mm Hg (un indice mai bun, dar mai greu de obținut în clinică, ar fi scăderea $P\bar{v}o_2$ sub 35 mm Hg). O_2 este administrat de obicei pe sondă nazală, cu un debit de 1—4 $l.min^{-1}$, umidificat și încălzit. Corectarea hipoxemiei se însoțește de reducerea hipertensiunii arteriale pulmonare și a policitemiei, de creșterea toleranței la efort muscular și de ameliorarea funcției neuro-psihice.

Efectele nocive ale oxigenoterapiei se pot manifesta prin:

— hipoventilația alveolară (1): aceasta poate să apară la bolnavii la care $Paco_2$ depășește 50 mm Hg și Sao_2 coboară sub 90%, iar oxigenoterapia suprimă complet hipoxemia; deci scăderea $\dot{V}A$ este practic improbabilă dacă O_2 este administrat în concentrație de 30—40% și nu pur; hipoventilația alveolară se datorește — după cum s-a arătat într-un capitol anterior — suprimării stimulului hipoxic;

— atelectazia provocată de administrarea de O_2 pur sau în concentrații foarte mari se datorește eliminării azo-

tului din alveole şi alterării surfactantului;

— fibroplazia retrocristaliniană cu cecitate (4) poate să apară la copiii prematuri cărora li s-a administrat O_2 pur, probabil ca o consecință a efectelor vasoconstrictoare locale ale Pa_{O_2} crescute;

— iritații bronho-pulmonare apar cînd se inhalează timp îndelungat O_2 pur;

— convulsiile apar numai cînd se inhalează O_2 la presiuni superioare unei atmosfere (O_2 hiperbar)(5); scufundătorii la adîncimi de peste 30 m care inhalează O_2 pur sînt supuşi la PI_{O_2} de 2993 mm Hg, la care apar în cîteva minute convulsii generalizate şi stare de inconştiență; aceleaşi simptome pot să apară şi în cursul tratamentului cu O_2 în camere hiperbare; creşterea excesivă a P_{O_2} ar acționa asupra metabolismului celular prin inactivarea unor enzime, în primul rînd, a citocromoxidazei. Efectele fiziologice ale P_{O_2} crescute la 3 atmosfere cuprind diminuarea perfuziei cerebrale, ca o consecință a vasoconstricției, şi creşterea presiunii arteriale sistemice cu diminuarea frecvenței cardiace.

Bibliografie selectivă

1. ARNOLD, W. H. JR., GRANT, J. L. — *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1967, *95*, 255.
2. EGAN, D. F.: Fundamentals of Respiratory Therapy The C. V. Mosby, Co., Saint Louis, 1973.
3. GRAY, F. D., MacIVER, S. — *Dis. Chest.*, 1958, *42*, 1.
4. PATZ, A: *Amer. J. Ophthal.*, 1967, *63*, 351.
5. WELCH, B. E.: *Fed. Proc.* 1963, *22*, 1053.

addenda

EXPLORAREA RESPIRAȚIEI PULMONARE ÎN CLINICĂ

Studiul fiziologiei respirației își găsește aplicarea practică în explorarea clinică a funcției respiratorii a plămînului; la rîndul ei investigația funcțională a respirației constituie o sursă continuă de informații care conduc la îmbogățirea conținutului fiziologiei și fiziopatologiei respirației.

Dintre toate funcțiile organismului respirația pulmonară este cea care poate fi cel mai bine explorată la om, avînd la dispoziție numeroase teste care și-au demonstrat utilitatea în:

— stabilirea diagnosticului principalelor bronho-pneumopatii cronice, unele putînd fi depistate chiar în stadiul preclinic;

— relevarea anomaliilor funcției respiratorii a plămînului în alte afecțiuni decît cele pulmonare;

— evaluarea mărimii perturbării funcționale;

— precizarea sau sugerarea procesului cauzal;

— aprecierea caracterului evolutiv al bolii;

— aprecierea răspunsului la tratamentul instituit;

— măsurarea rezervelor funcționale restante.

În funcție de mecanismul fundamental respirator pe care îl investighează testele funcționale pulmonare se grupează în:

I. Teste ale ventilației pulmonare;

II. Teste ale distribuției ventilației, perfuziei și raportului $\dot{V}/\dot{Q}$;

III. Teste de evaluare a schimbului gazos prin plămîni, la care trebuie adăugate și

IV. Teste ale reglării ventilației.

Testele care investighează ventilația pulmonară

O evaluare corectă a ventilației pulmonare, respectiv a funcției de pompă a aparatului toraco-pulmonar, necesită informații asupra:

— geometriei plămînilor;

— dinamicii ventilației;

— cinematicii pompei pulmonare.

Aceste informații se obțin prin:

A. determinarea volumelor pulmonare statice;

B. evaluarea proprietăților mecanice ale aparatului toraco-pulmonar;

C. determinarea debitelor ventilatorii maxime.

A. Determinarea volumelor pulmonare statice

În practica explorării funcționale pulmonare se măsoară: capacitatea vitală (CV), capacitatea reziduală funcțională (CRF) și volumul expirator de rezervă (VER), iar volumul rezidual (VR) se calculează scăzînd VER din CRF și capacitatea pulmonară totală din suma CV + VR.

a) **Măsurarea capacității vitale** se face cu ajutorul spirografului, al pneumotahografului prevăzut cu integrator

de volum (vezi pag. 396) sau cu aparate de construcţie mai simplă (Vicatest).

1. Spirograful (fig. 93) este alcătuit dintr-un clopot cilindric (C) cu diametrul constant cufundat într-un recipient cu apă. Între suprafaţa apei şi cupola

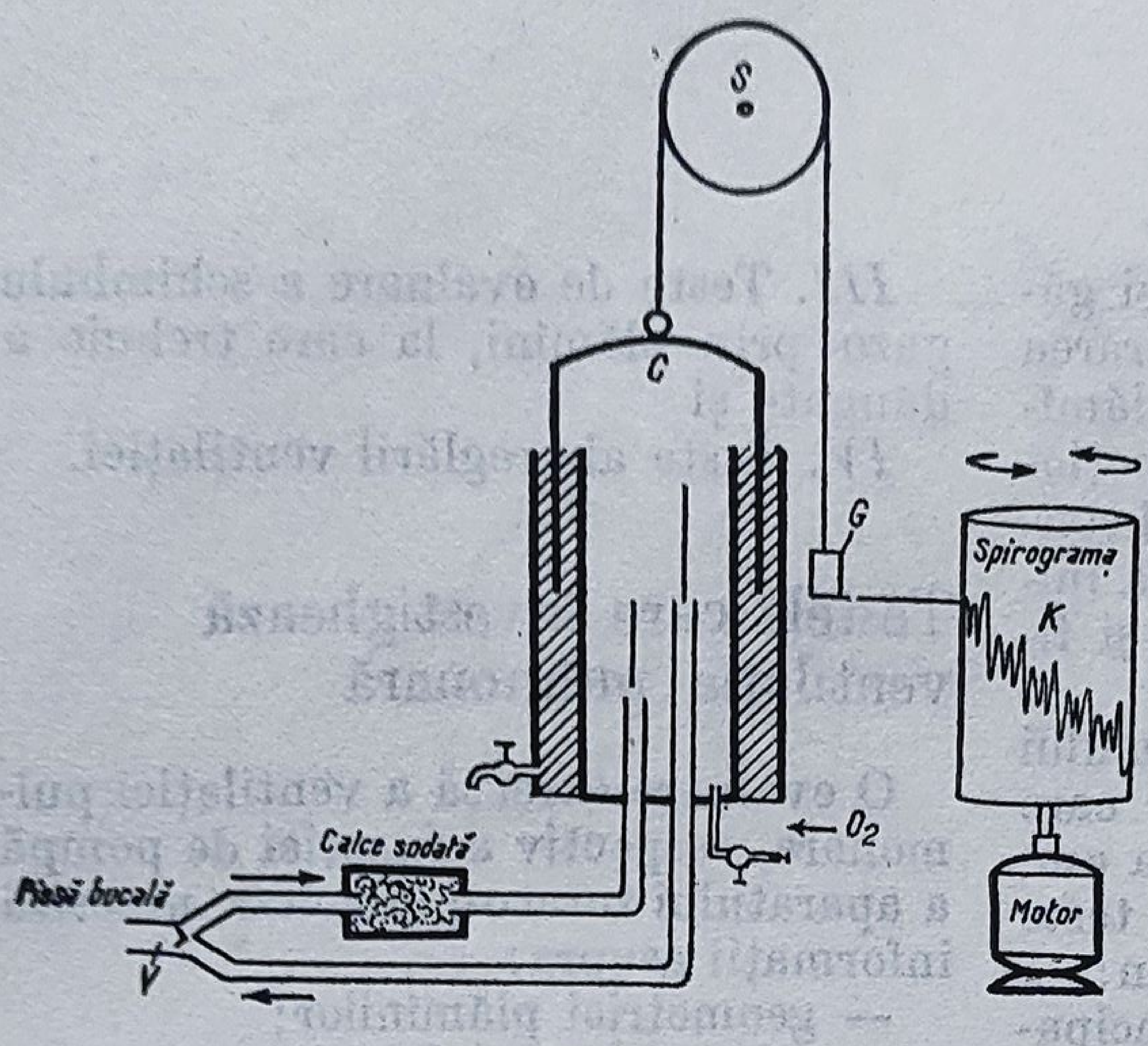


Fig. 93 — Spirograful. *C* = clopot; *S* = scripete; *G* = contragreutate; *K* = kimograf; *V* = valve.

clopotului este închis un volum de gaz (aer atmosferic îmbogăţit în O_2). Subiectul examinat este conectat la aparat printr-o piesă bucală (nările fiind pensate), care comunică — prin intermediul a două conducte — cu volumul de gaz închis sub clopot. Subiectul inspiră şi expiră în şi din acest volum, două valve asigurînd un flux de aer unidirecţional: din spirograf la subiect şi de la acesta din nou în spirograf. Pe calea expiratorie este montat un vas de absorbţie conţinînd calce sodată, care reţine CO_2 din aerul expirat, împiedicînd acumularea lui în gazul care va fi reinspirat. Clopotul este echilibrat printr-o contragreutate (G), de care îl leagă un fir metalic petrecut peste un scripete (S). O peniţă solidară cu contragreutatea înscrie pe cilindrul unui kimograf (K) cu viteză reglabilă mişcările clopotului: inspiraţia se înregistrează printr-o linie ascendentă, iar expiraţia printr-una descendentă. Cunoscînd diametrul clopotului, se poate calcula volumul de gaz introdus ori extras din clopot; volumul de gaz corespunzător unei deplasări pe verticală a peniţei spirografului cu 1 cm poartă numele de factor de conversiune.

Inspiraţia şi expiraţia determină excursii ale clopotului spirografului proporţionale cu volumul de gaz deplasat, care se înscriu pe hîrtia antrenată de cilindrul kimografului sub forma unui traseu de tipul celui din fig. 94.

Pe acest traseu se poate măsura volumul de aer mobilizat în fiecare fază a ciclului ventilator. Pentru a obţine un traseu pe care să se poată măsura CV se cere subiectului examinat să execute o inspiraţie maximă, urmată de o expiraţie completă (maximă), ori invers. Dacă înregistrarea este precedată de înscrierea volumului curent, pe traseul obţinut pot fi măsurate volumele componente ale capacităţii vitale (VIR, VT, VER).

Criterii de validitate pentru înregistrările CV:

— traseul CV să fie neîntrerupt (mişcare continuă);

— amplitudine maximă (diferenţe de ordinul 1%) pe cel puţin două trasee;

— traseele să prezinte cîte un scurt platou la sfîrşitul inspiraţiei şi al expiraţiei (dovadă că subiectul a efectuat mişcarea completă); traseele ascuţite la capete vor fi eliminate;

— traseul să coboare substanţial sub linia care uneşte punctele expiratorii ale mişcărilor ventilatorii de repaus, înscriind un VER destul de amplu.

Valoarea CV măsurată pe spirogramă trebuie corectată de la temperatura aerului din spirograf (variabilă) la temperatura corpului (37°) şi la pre-

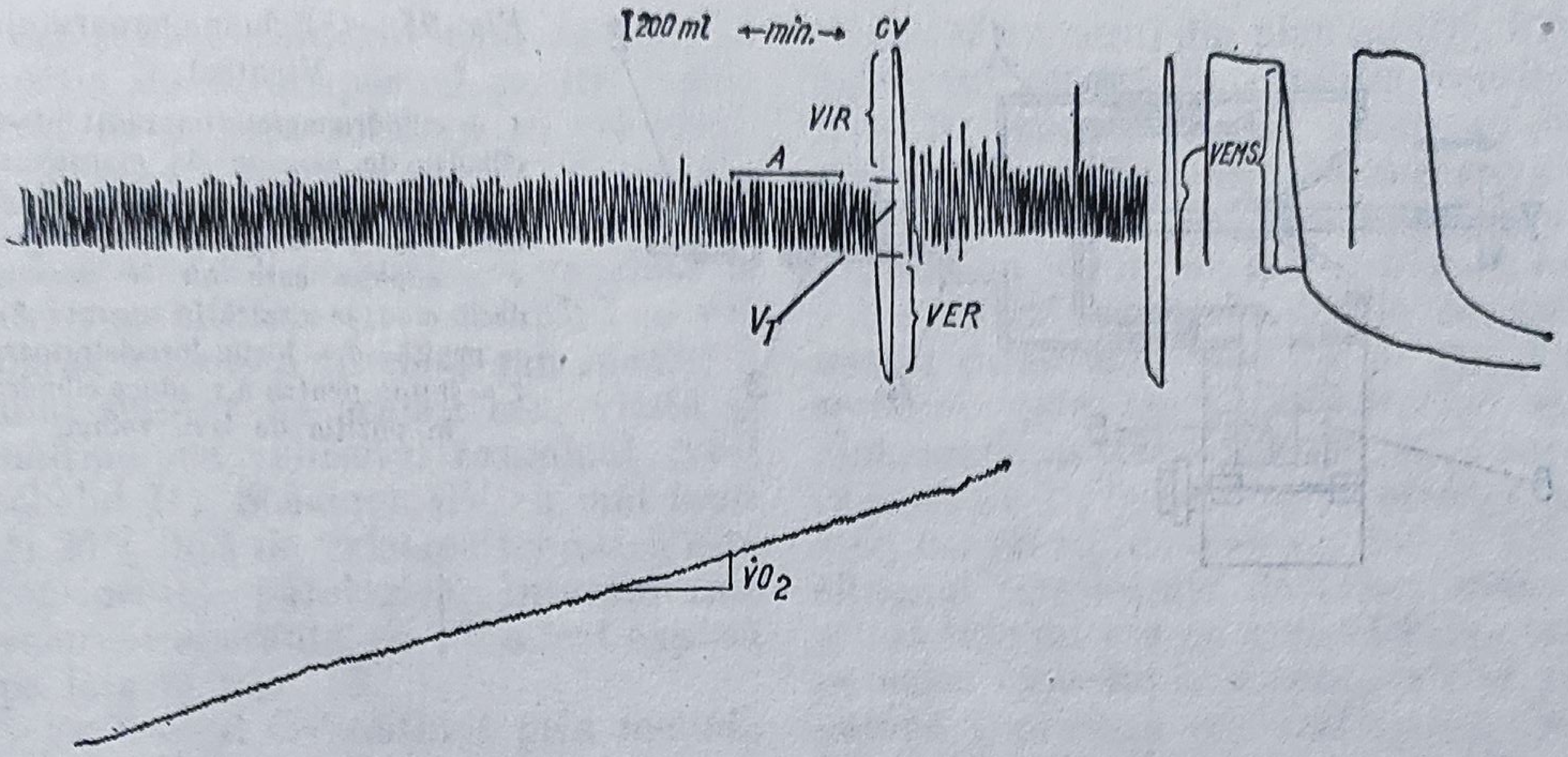


Fig. 94 — Spirograma înregistrată cu un spirograf cu stabilizator de volum. Parametrii obţinuţi: ventilaţie de repaus, CV şi volumele componente VT, VIR, VER, volumul expirator maxim/secundă (VEMS) şi consumul de O_2 ($\dot{V}o_2$).

siunea ambiantă saturată cu vapori de apă (BTPS = *body temperature pressure saturated*). Numai în aceste condiţii valorile CV (şi ale celorlalte volume pulmonare) obţinute la testări efectuate în zile diferite pot fi comparate între ele.

Corecţia se face potrivit formulei:

$$V_{BTPS} = V_{spiro} \times \frac{273° + 37°}{273° + \overset{\circ}{T}_{spiro}} \times$$

$$\times \frac{P_B - P_{H_2O} \text{ la } \overset{\circ}{T}_{spiro}}{P_B - P_{H_2O} \text{ la } 37°}$$

în care:

V_{spiro} = volumul de gaz măsurat;
$\overset{\circ}{T}_{spiro}$ = temperatura aerului în spirograf;
P_B = presiunea barometrică;
P_{H_2O} = presiunea parţială a vaporilor de apă.

La presiuni barometrice cuprinse între 750 şi 770 mm Hg, factorii de corecţie sînt cei din tabelul XX.

TABELUL XX

FACTORII DE CORECŢIE BTPS VALABILI LA PRESIUNI BAROMETRICE CUPRINSE ÎNTRE 750 ŞI 770 TORRI

Temperatura gazului în spirograf (în °C)	Factor de corecţie	Presiunea parţială a vaporilor de apă (P_{H_2O}) în mm Hg
20	1,102	17,5
21	1,096	18,7
22	1,091	19,8
23	1,085	21,1
24	1,080	22,4
25	1,075	23,8
26	1,068	25,2
27	1,063	26,7
28	1,057	28,3
29	1,051	30,0
30	1,045	31,8
31	1,039	33,7
32	1,032	35,7
33	1,026	37,7
34	1,021	39,9
35	1,014	42,2
36	1,007	44,6
37	1,000	47,0

2. Aparatele mai simple, de tipul Vicatest, măsoară CV numai în expiraţie. Expiraţia deplasează un cilindru metalic (îmbrăcat etanş de un cilindru de cauciuc), care este solidar cu peniţa înregistratoare (fig. 95). Mişcarea cilindrului pune în funcţie mecanismul de deplasare a hîrtiei, pe care peniţa înscrie un traseu asemănător celui din fig. 96. Subiectul efectuează o inspiraţie maximă de aer din cameră şi apoi expiră complet prin piesa bucală (nările fiind pensate) în aparat. La sfîr-

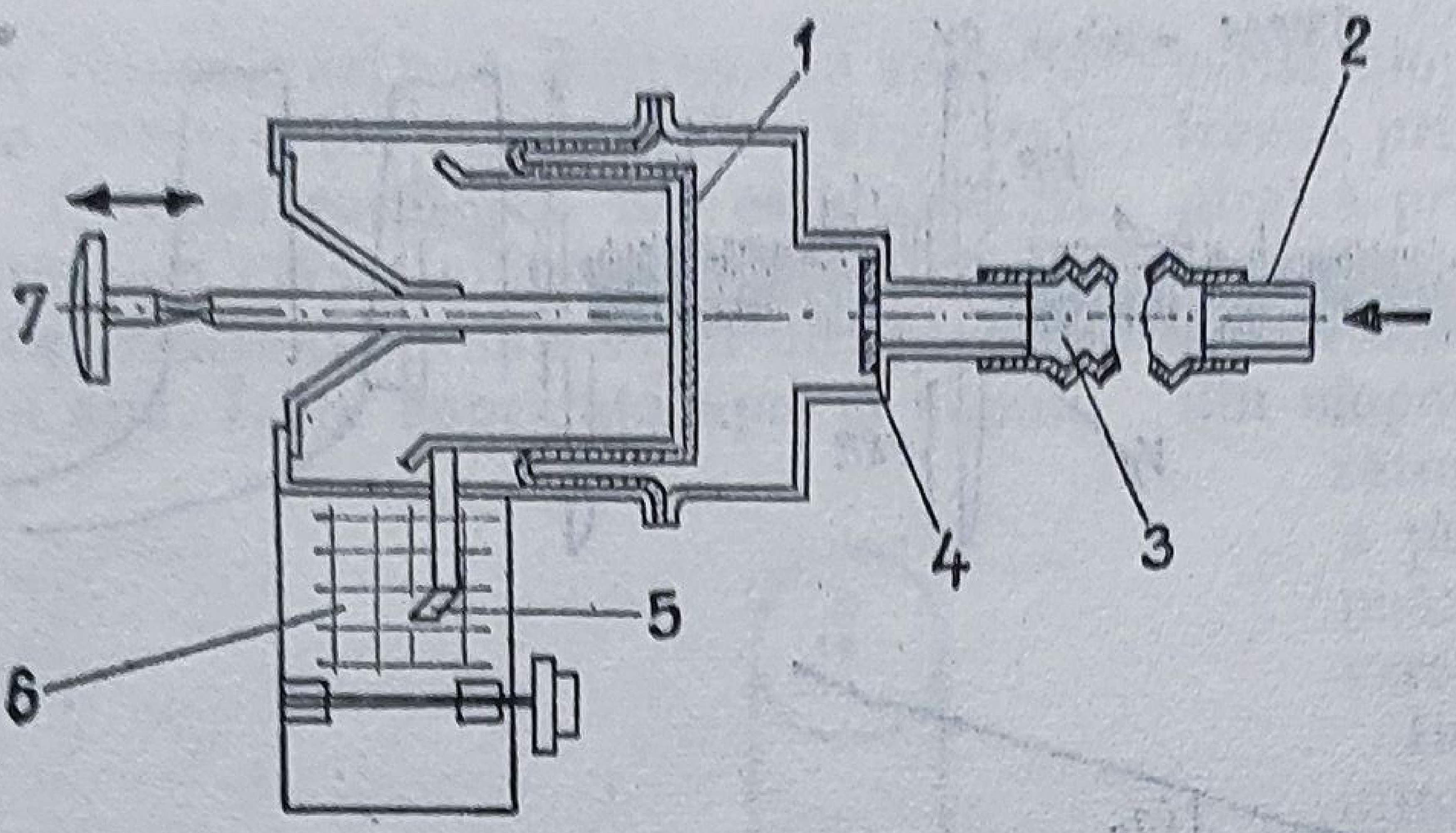


Fig. 95 — Schema aparatului Vicatest.

1 = cilindru metalic îmbrăcat într-un cilindru de cauciuc de etanşeizare; *2* = piesă bucală; *3* = tub corugat care leagă piesa bucală de aparat; *4* = supapă care nu se deschide decît cînd se expiră în aparat; *5* = peniţă; *6* = hîrtie înregistratoare; *7* = buton pentru a readuce cilindrul în poziţia de zero volum.

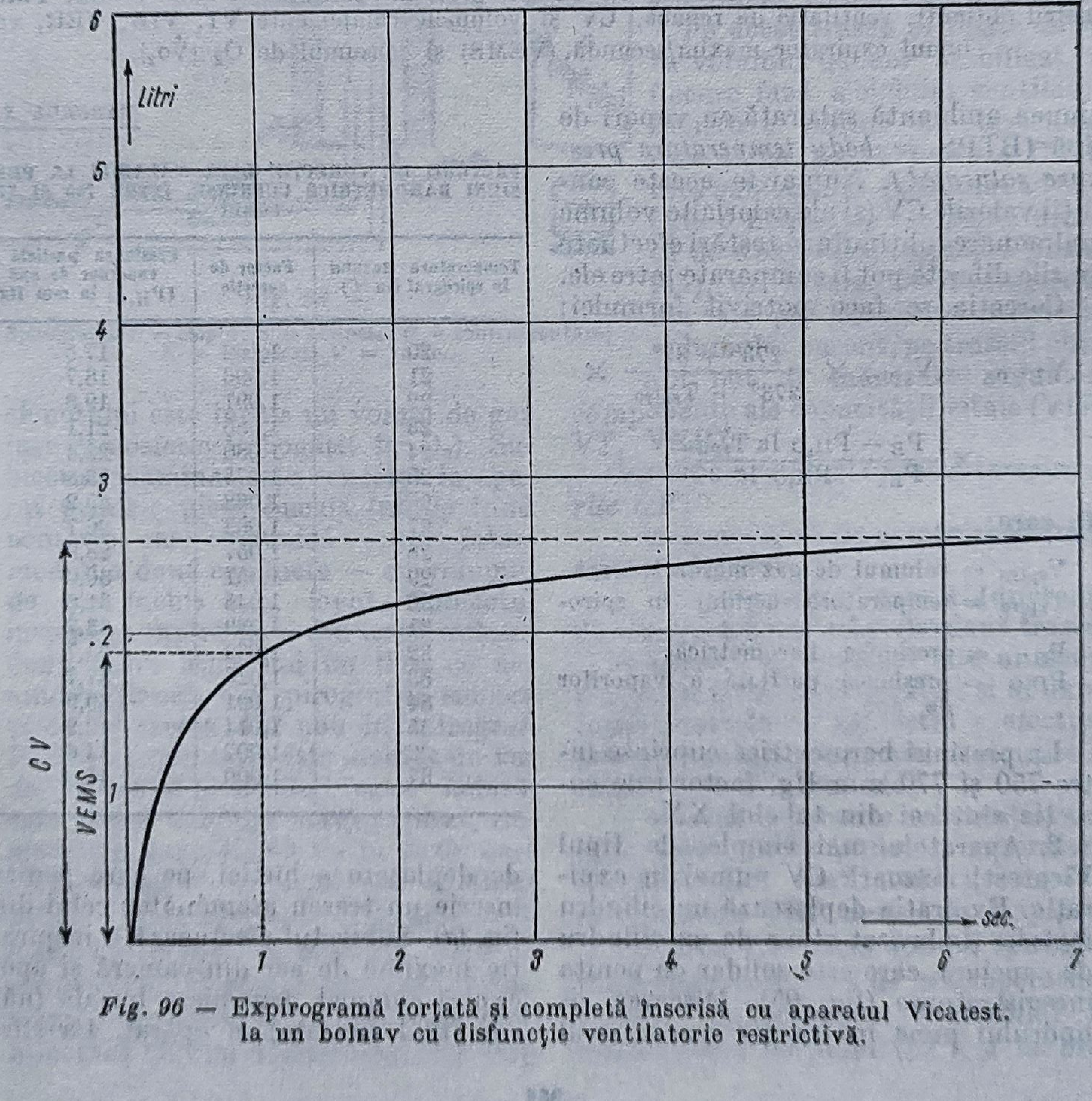


Fig. 96 — Expirogramă forţată şi completă înscrisă cu aparatul Vicatest la un bolnav cu disfuncţie ventilatorie restrictivă.

șitul probei cilindrul este readus în poziția de zero apăsînd pe un buton fixat de o bară solidară cu cilindrul. Valoarea CV (necorectată BTPS) poate fi citită direct pe hîrtia înregistratoare.

Valoarea CV obținută se exprimă în litri sau mililitri și se compară cu valoarea teoretică (prezisă sau ideală) a unui subiect de același sex, vîrstă și înălțime cu subiectul examinat (vezi tabelul II). Scăderea CV cu mai mult de 20% față de valoarea teoretică este considerată patologică. Interpretarea valorilor aberante ale CV a fost expusă pe larg la pag. 52.

Pe traseul CV obținut prin metoda spirografică pot fi măsurate cele trei volume componente:

— volumul inspirator de rezervă (VIR);

— volumul curent (VT) și

— volumul expirator de rezervă (VER), cu condiția ca înregistrarea CV să fie precedată de înscrierea cîtorva inspirații și expirații spontane, de repaus (vezi fig. 94).

VER se măsoară între linia care aproximează cel mai bine nivelul de sfîrșit de expirație de repaus și punctul expirator maxim. Măsurarea VER este necesară la calculul VR din CRF.

b) **Măsurarea capacității reziduale funcționale** necesită mijloace de investigație mai complicate decît simpla spirografie, pentru că în componența CRF intră un volum de aer (VR) care nu poate fi expulzat din plămîni și care deci nu poate fi evaluat decît prin metode indirecte. Dintre numeroasele metode propuse, trei sînt astăzi de uz curent: metoda diluției unui gaz inert[1] (deobicei, Heliu), metoda spălării azotului din amestecul gazos din plămîni și metoda pletismografică; uneori se utilizează și metoda radiologică.

1. *Metoda diluției heliului* evaluează CRF măsurînd cu cît scade concentrația He dintr-un volum de gaz care se amestecă cu aerul din plămîni (fig. 97). Subiectul respiră în condiție ventilatorie de repaus, într-un sistem spirografic închis, adică inspiră din și expiră în același volum de gaz. Spirograful conține un volum de gaz cunoscut, cu o concentrație inițială de He de asemenea cunoscută. Volumul de gaz din spirograf este menținut constant cu ajutorul unui dispozitiv de stabilizare care aduce O_2 în sistem, pe măsură ce este consumat de către subiect. CO_2 eliminat este reținut de calcea sodată aflată într-un vas de absorbție montat pe calea expiratorie a spirografului. O pompă ventilează circuitul spirografului, asigurînd omogenizarea rapidă a amestecului gazos din aparat (a cărui compoziție este supusă continuu variațiilor provocate de respirația subiectului); totodată ventilarea circuitului suprimă lucrul mecanic suplimentar pe care ar trebui să-l efectueze subiectul examinat, pentru a mobiliza aerul prin conductele spirografului. Respirația efectuîndu-se în circuit închis, aerul din aparat se amestecă în aerul din interiorul plămînilor și He se diluează, scăderea concentrației lui în amestecul gazos din spirograf fiind urmărită cu ajutorul unui analizator prin termoconductivitate. Testul ia sfîrșit (la un subiect normal în mai puțin de trei minute), cînd concentrația He nu se mai modifică (mai precis, cînd rata ei de scădere devine mică și constantă), din acest moment concentrația fiind egală în plămîni și în aparat. Volumul gazos aflat în plămîni la începutul probei (CRF) se calculează din formula:

$$CRF = \left(Vsp \times \frac{FHe\ inițială}{FHe\ finală}\right) - Vsp$$

în care:

Vsp = volumul de gaz din spirograf;
FHe inițială = concentrația inițială a heliului în spirograf;
FHe finală = concentrația finală a heliului atît în spirograf, cît și în plămîni.

[1] Inert în sensul că nu ia parte la schimbul gazos prin membrana alveolo-capilară.

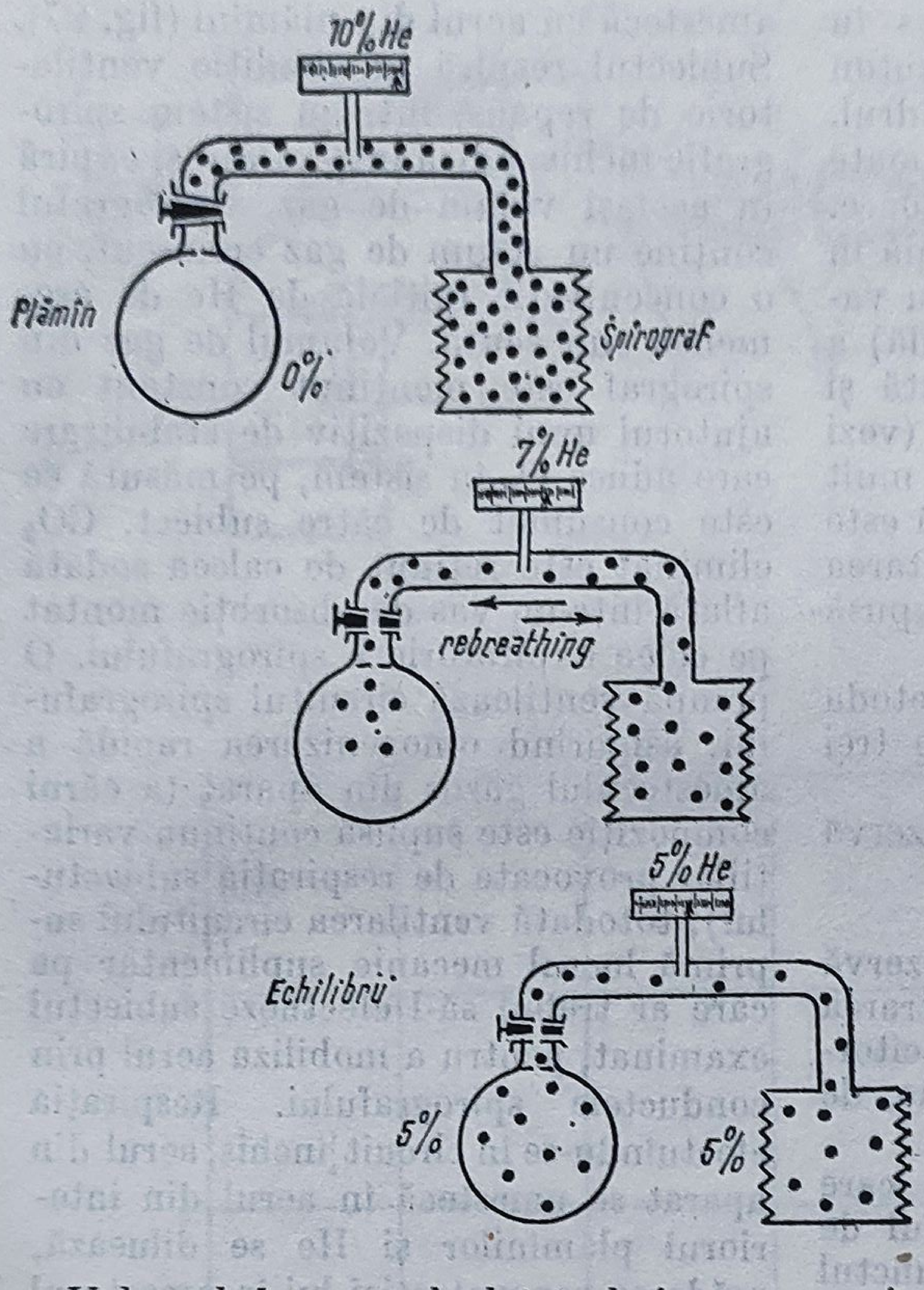


Fig. 97 — Principiul determinării CRF prin metoda diluției He, în circuit închis. Punctele indică molecule de He; la începutul testului, tot He se găsește în spirograf. Inspirația din și expirația în același volum de gaz fac ca moleculele de He să pătrundă și în plămîni și să se distribuie egal în tot sistemul plămîn-spirograf. Cînd echilibrul a fost atins se poate calcula CRF folosind formula din text.

Volumul de gaz calculat trebuie corectat BTPS. Proba se termină cu înregistrarea capacității vitale. Pe traseul ei se măsoară volumul expirator de rezervă (VER), care se scade din CRF (după prealabilă corecție BTPS), obținîndu-se volumul rezidual (VR). CRF se exprimă în litri sau mililitri.

2. *Metoda spălării azotului din amestecul gazos din plămîni* măsoară CRF din *clearance*-ul azotului alveolar (fig. 98). Subiectul respiră în circuit deschis[1]: inspiră O_2 pur dintr-un sac Douglas și expiră într-un spirometru Tissot (spirometru cu capacitate de 100 l). O_2 inspirat înlocuiește treptat N_2 din aerul aflat în plămîni, N_2 fiind eliminat cu aerul expirat. Cu ajutorul unui nitrograf (analizator de N_2) se măsoară concentrația azotului în aerul expirat recoltat în spirometru pe o perioadă de minimum 7 minute și în aerul alveolar recoltat la sfîrșitul unei expirații forțate, imediat după ultima inspirație de O_2. Cunoscînd volumul de gaz expirat și concentrația lui în N_2, se poate calcula volumul de N_2 eliminat din plămîni. Din acest volum și din concentrațiile inițială și finală ale N_2 alveolar se deduce volumul pulmonar care conține acest volum de N_2, respectiv CRF. La tinerii sănătoși azotul alveolar este spălat aproape complet după 2 minute de inspirație în O_2 pur.

$$CRF = Vsp(FTN_2 - FIN_2) - QBN_2/(0{,}81 - FAN_2)$$

[1] Circuit deschis: inspirația se face în mediu diferit de cel în care se expiră.

în care:

Vsp = volumul de gaz recoltat în spirometrul Tissot;

FTN_2 = concentrația azotului în amestecul gazos recoltat în spirometrul Tissot;

FIN_2 = concentrația N_2 în aerul inspirat (acceptată — fără analiză — ca fiind de 81%);

FAN_2 = concentrația N_2 în aerul alveolar la sfîrșitul probei;

QBN_2 = cantitatea de N_2 eliminată din sînge și țesuturi în timpul probei, calculată din formula $QBN_2 = 96{,}5$ S.c. — 35 (în care S.c. = suprafața corporală)

Atît metoda diluției He, cît și cea a spălării N_2 riscă să subestimeze mărimea CRF la bolnavii cu emfizem, dacă testul nu durează suficient. Urmărind modul în care diminuă concentrația N_2 în cursul respirației în O_2 pur la emfizematoși, s-a observat existența unui „spațiu lent", adică a unor teritorii alveolare mai slab ventilate. La emfizematoși spațiul lent ar reprezenta pînă la 80% din volumul rezidual, de unde necesitatea de a prelungi proba uneori peste 20 de minute.

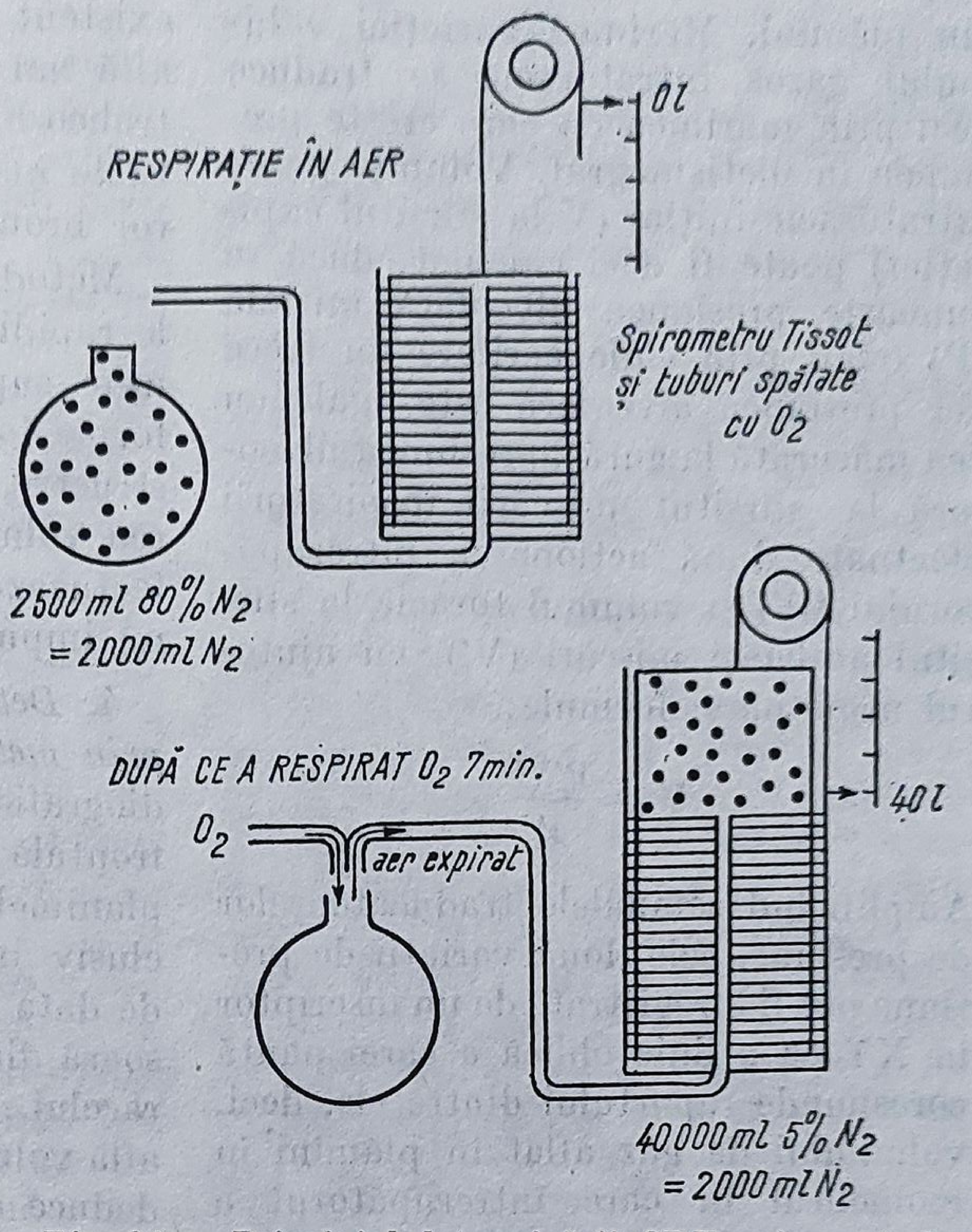


Fig. 98 — Principiul determinării CRF prin metoda spălării azotului din amestecul gazos din plămîni. Punctele reprezintă molecule de N_2. În cursul respirației în O_2 pur, moleculele de N_2 sînt spălate din plămîni și recoltate într-un spirometru Tissot. Măsurînd concentrația N_2 în aerul din spirometru și volumul de aer recoltat se află cantitatea totală de N_2 eliminată din plămîni.

3. *Metoda pletismografică* permite măsurarea volumului gazos intratoracic (VGIT = CRF) printr-o aplicație a legii lui Boyle (la temperatură constantă volumul unui gaz variază invers proporțional cu presiunea exercitată asupra lui). Subiectul este închis într-o cabină etanșă cu o capacitate de 600 l și respiră normal printr-o piesă bucală prevăzută cu un întrerupător de flux, acționat din exterior. După ce temperatura în cabină s-a stabilizat, examinatorul acționează întrerupătorul la sfîrșitul unei expirații. În cursul mișcării inspiratorii care urmează, volumul toracic crește, dar în plămîni nu pătrunde aer, pentru că întrerupătorul închide calea de acces și ca urmare gazul din plămîni este decomprimat, în timp ce gazul din cabină este întrucîtva comprimat, datorită dilatării toracelui. Modificările de presiune ce survin în plămîni și în pletismograf, consecutiv decomprimării și, respectiv, comprimării gazului, sînt invers proporționale cu cele două volume de gaz. Astfel, dacă volumul de gaz din plămîni este de 3 l iar cel din pletismograf de 600 l, variația presiunii în cabină va fi de 1/200 din variația presiunii

din plămîni. Mărimea variației volumului gazos intratoracic se traduce deci prin mărimea cu care crește presiunea în pletismograf. Volumul gazos intratoracic inițial (V la sfîrșitul expirației) poate fi deci calculat, dacă se cunoaște presiunea alveolară inițială (P) (cînd prin căile aerifere nu trece aer presiunea alveolară este egală cu cea măsurată la gură), presiunea alveolară la sfîrșitul mișcării inspiratorii efectuate după acționarea întrerupătorului (P′) și volumul toracic la sfîrșitul aceleiași mișcări (V′), cu ajutorul următoarei formule:

$$V = \frac{P'V'}{P}$$

Amplificînd semnalele traducătoarelor de presiune, cele două variații de presiune pot fi înregistrate de un inscriptor în XY ca o linie oblică a cărei pantă corespunde raportului dintre ele, deci, volumului de gaz aflat în plămîni în momentul în care întrerupătorul a fost închis (fig. 99).

CRF măsurată prin metoda pletismografică reprezintă volumul de gaz existent în torace, indiferent dacă se află sau nu în comunicare cu arborele traheo-bronșic, deci, include și eventuale bule ori spații alveolare ale căror bronhiole sînt obstruate total.

Metoda pletismografică are avantajele rapidității și preciziei și este foarte ușor suportată chiar de bolnavi cu forme foarte avansate de sindrom obstructiv, datorită faptului că măsurarea volumului gazos intratoracic se efectuează în condiții ventilatorii care nu impun efort.

4. *Determinarea volumelor pulmonare prin metoda radiologică* folosește o radiografie toracică efectuată în poziție frontală, pe care se măsoară cu un planimetru suprafața pulmonară (inclusiv inima); pe o altă radiografie, de data aceasta în plan sagital, se măsoară diametrul postero-anterior al toracelui. Înmulțind cele două valori se află volumul toracic (Vtor), din care se deduce capacitatea pulmonară totală:

$$CPT = Vtor \times 0{,}37 + 0{,}05$$

Corelația cu mărimea CPT obținută prin pletismografie s-a dovedit bună,

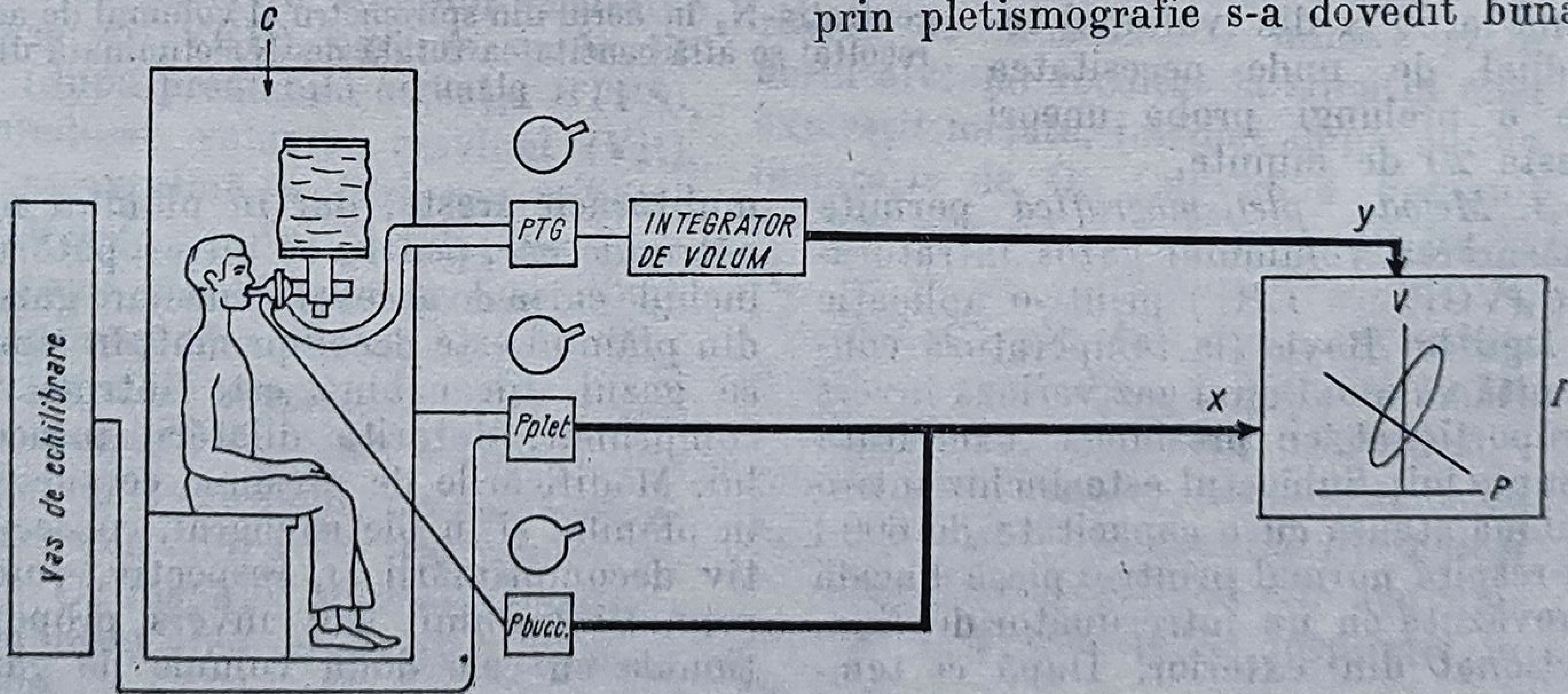


Fig. 99 — Pletismograful corporal. C = cabină etanșă; Pbucc = presiunea măsurată în piesa bucală în momentul întreruperii fluxului de aer; Pplet = presiunea măsurată în cabina pletismografului; PTG = pneumotahograf cu integrator de volum; I = inscriptor în xy (pe abscisă se înscrie presiunea, iar pe ordinată volumul). Panta liniei corespunde CRF.

concordanța situîndu-se în limitele de $\pm 10\%$.

Cu toate modificările aduse, metoda radiologică rămîne însă greoaie și nu s-a impus ca mijloc de investigație clinică, mai ales că pletismografia corporală a făcut posibil să se obțină determinări repetate de CRF în decurs de un minut.

Aerul captiv. Volumul CRF măsurat la sănătoși prin metoda diluției Heliului sau prin metoda spălării azotului nu diferă semnificativ de cel determinat pletismografic. La bolnavii cu emfizem pulmonar avansat metoda pletismografică furnizează însă valori ale CRF mai mari (uneori cu 2,5 l) comparativ cu cele obținute prin celelalte două metode. Diferența se explică prin faptul că cele două metode evaluează volumul de gaz care comunică prin căile aerifere cu exteriorul, în timp ce pletismografia corporală măsoară tot volumul gazos intratoracic, deci, și aerul închis în eventuale chisturi ori bule care nu au legătură cu conductele aerifere. S-a denumit volum de aer captiv diferența dintre cele două valori ale CRF. Aerul captiv poate fi permanent ori numai intermitent separat de căile aerifere, în ultima eventualitate ocupînd spații alveolare intermitent ventilate. Aerul captiv poate fi întîlnit și în absența emfizemului pulmonar la bolnavii cu stenoze difuze și strînse ale căilor aerifere mici la care prezența lui ar putea fi explicată prin obstrucție prin mecanism de supapă sau prin dopuri de mucus.

B. Evaluarea proprietăților mecanice ale aparatului toraco-pulmonar

În explorarea funcțională curentă se determină:

a) reculul elastic pulmonar;

b) rezistența la flux;

c) travaliul ventilator și costul ventilației.

a) *Aprecierea reculului elastic pulmonar*

Proprietățile elastice ale plămînilor pot fi evaluate prin determinarea complianței pulmonare statice, a presiunii inspiratorii maxime și prin calcularea coeficientului de retracție elastică a plămînilor.

1. **Complianța pulmonară statică** (Cst) se măsoară în porțiunea liniară a curbei volum-presiune expiratorie, înregistrată în condiții statice, adică atunci cînd prin căile aerifere nu trece aer deloc, sau fluxul de aer este foarte redus. Curba volum-presiune se obține înscriind într-un sistem de coordonate carteziene (cu un inscriptor în x—y) pe abscisă variația presiunii transpulmonare, iar pe ordonată variația volumului pulmonar. Presiunea transpulmonară (Pbucc — Ppl) este egală în condiții statice cu presiunea pleurală (vezi pag. 59), dacă nu există simfiză pleurală. Ppl este măsurată ca presiune esofagiană, cu ajutorul unei sonde de polietilenă cu diametrul interior de 1,8 mm și terminată cu un balonaș de latex cu pereți subțiri, lung de 10 cm și cu diametrul de 1 cm, plasat în treimea inferioară a esofagului, unde artefactele de presiune provocate de activitatea cardiacă sînt neglijabile. Se introduc în balonaș 0,4 ml aer, iar capătul liber al sondei este conectat la un manometru diferențial. Variația volumului pulmonar se măsoară cu spirograful sau prin integrarea electronică a fluxului instantaneu măsurat cu pneumotahograful.

Condiții cvasistatice sînt obținute dacă subiectul expiră foarte lent (cu un flux de aer mai mic de $0{,}2\ l.s^{-1}$). În cursul unei expirații complete, care urmează unei inspirații maxime, traseul obținut are aspectul din fig. 11 (capitolul „Ventilația"). La nivelul VT și al porțiunii inferioare a VIR traseul este rectilin. În această porțiune a curbei V—P se măsorară relația $\Delta V/\Delta P$

care defineşte complianţa pulmonară statică:

$$Cst = \Delta V/\Delta P$$

complianţa statică reprezentînd variaţia volumului pulmonar (măsurată în l sau ml) pentru o variaţie de presiune transpulmonară de o unitate (măsurată în cm H_2O sau kPa).

2. **Presiunea inspiratorie maximă** (PImx) este presiunea pleurală (esofagiană) măsurată la volumul pulmonar maxim, adică la CPT. PImx este, aşa dar, valoarea măsurată pe bucla V/P statică la sfîrşitul inspiraţiei maxime şi se exprimă în cm H_2O sau kPa.

3. **Coeficientul de retracţie elastică** este raportul PImx/CPT, care exprimă mai bine decît PImx proprietăţile elastice ale ţesuturilor pulmonare, independent de mărimea volumului pulmonar; coeficientul se exprimă în cm $H_2O.l\ CPT^{-1}$ sau $kPa.l\ CPT^{-1}$.

b) *Determinarea rezistenţei la flux*

Se poate măsura separat rezistenţa la flux în căile aerifere (Raw), rezistenţa pulmonară la flux (RP) sau rezistenţa totală la flux (Rtot).

1. **Determinarea Raw** necesită măsurarea simultană a presiunii alveolare şi a debitului de aer:

$$Raw = \frac{Palv}{\dot{V}}$$

rezistenţa la flux fiind reprezentată de presiunea necesară pentru a genera un flux de aer de o unitate. Se măsoară în cm $H_2O.l^{-1}s^{-1}$ sau $kPa.l^{-1}s^{-1}$. Debitul este măsurat cu pneumotahograful, iar presiunea alveolară este evaluată indirect prin metoda pletismografică.

Subiectul examinat este închis în cabina etanşă a pletismografului, ca la determinarea CRF, numai că — de data aceasta — se măsoară variaţiile de presiune provocate de pătrunderea şi ieşirea aerului din plămîni. Presiunea din cabină prezintă fluctuaţii în cursul ciclului ventilator datorită rezistenţei opuse la flux de căile aerifere, care face ca mişcarea aerului în şi din plămîni să întîrzie faţă de mişcarea cuştii toracice. Ca urmare, în inspiraţie expansiunea cuştii toracice provoacă scăderea temporară a presiunii aerului în alveole şi creşterea presiunii din cabină, iar în expiraţie presiunea alveolară depăşeşte temporar presiunea din cabină. Dacă relaţia dintre presiunea alveolară şi presiunea din cabină este cunoscută, se poate utiliza presiunea din cabină în locul *Palv* la calcularea *Raw*.

Relaţia dintre cele două presiuni se stabileşte în timp ce subiectul efectuează o mişcare ventilatorie împotriva unui opercul (calea prin care ventilează este închisă pentru scurt timp de o valvă). În această situaţie presiunea este uniformă în tot tractul respirator, aşa că *Palv* poate fi măsurată la nivelul piesei bucale. Această presiune şi presiunea măsurată simultan în cabină *(Pcab)* sînt înscrise ca o linie oblică de un inscriptor în X—Y, panta reprezentînd raportul dintre variaţia presiunii alveolare şi variaţia presiunii din cabină *(Palv/Pcab)*.

Se măsoară apoi din nou presiunea din cabină (de data aceasta calea prin care se ventilează este deschisă) şi, concomitent, fluxul de aer. Cele două mărimi sînt înregistrate de inscriptorul în X:Y ca o altă linie oblică, a cărei pantă reprezintă raport l *Pcab/$\dot{V}$*. (fig. 100). Rezistenţa la flux a căilor aerifere se calculează din formula:

$$Raw = \frac{Palv}{Pcab} \times \frac{Pcab}{\dot{V}}$$

2. **Rezistenţa pulmonară la flux** (RP) reprezintă rezistenţa opusă de componentele gazoasă şi tisulară pulmonară ale sistemului toraco-pulmonar şi însumează rezistenţa la flux în căile aerifere *(Raw)* şi rezistenţele generate de

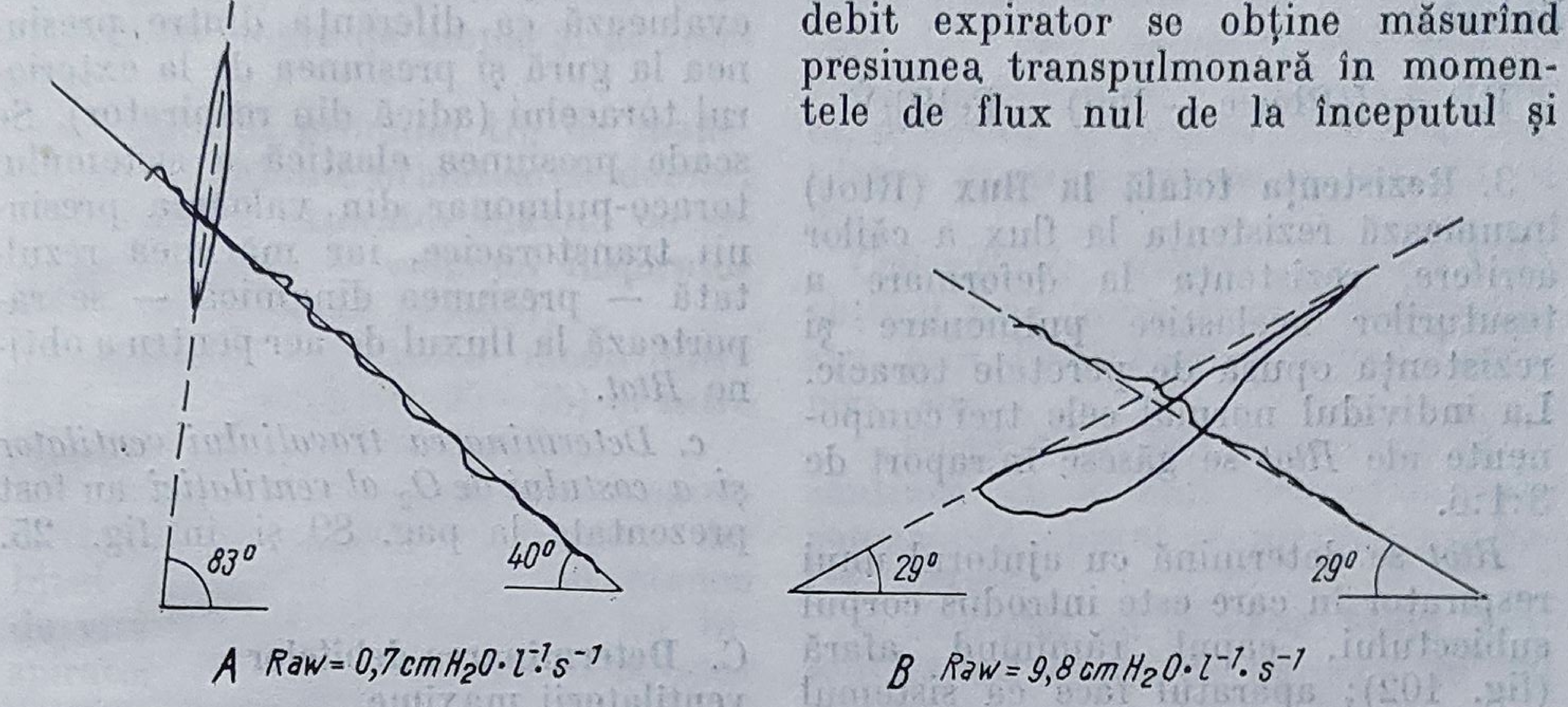


Fig. 100 — Bucle presiune-flux obținute prin metoda pletismografică la determinarea Raw. A = normal; B = sindrom obstructiv.

proprietățile viscoase ale țesuturilor pulmonare *(RPtis)*. La individul normal mărimile celor două componente s-ar găsi în raport de 3/1, dar potrivit unor cercetări recente, RPtis ar fi neglijabilă.

Rezistența pulmonară se determină din raportul dintre presiunea dinamică (rezistivă) și debitul de aer:

$$RP = Pres/\dot{V}.$$

Se înregistrează simultan și continuu: presiunea transpulmonară *(Pbucc — Ppl)*, în care *Ppl* este măsurată ca presiune esofagiană (metoda sondei esofagiene), debitul de aer *($\dot{V}$)* măsurat cu pneumotahograful și volumul de aer ventilat obținut prin integrarea electronică a debitului instantaneu. Variațiile celor trei parametri în cursul ventilației spontane sînt înscrise în fig. 101. Pentru a obține presiunea rezistivă corespunzătoare unei anumite valori a $\dot{V}$ trebuie să se scadă presiunea elastică pulmonară *(PelP)* din presiunea transpulmonară totală *(Pbucc — Ppl)*, ambele înregistrate la același $\dot{V}$; de exemplu presiunea elastică (statică) în momentul în care este atins un anumit debit expirator se obține măsurînd presiunea transpulmonară în momentele de flux nul de la începutul și

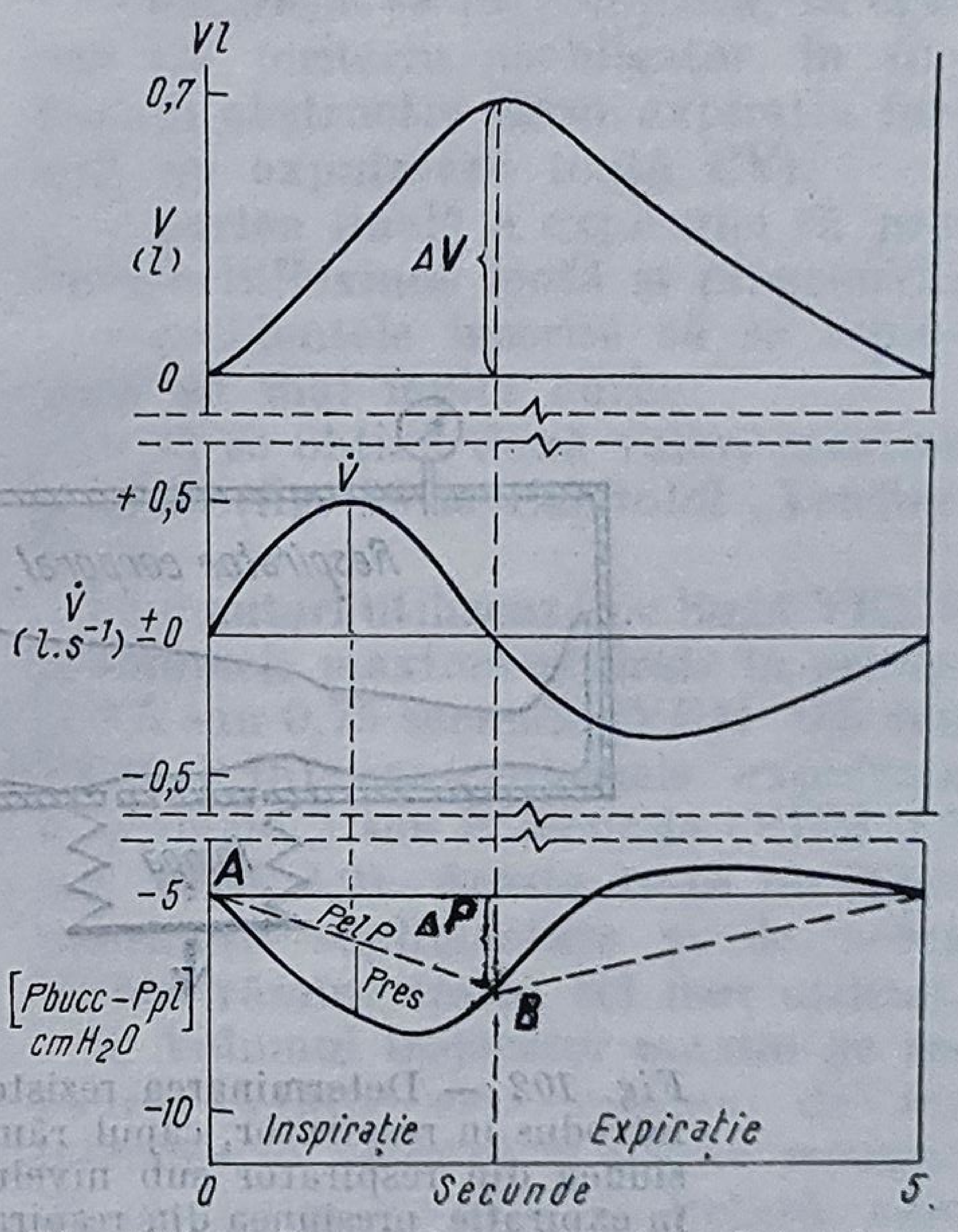


Fig. 101 — Determinarea rezistenței pulmonare la flux prin metoda sondei esofagiene. RP = Pres/$\dot{V}$ (raportul $\Delta V/\Delta P$ dă valoarea complianței pulmonare dinamice).

sfîrșitul expirației, iar apoi prin interpolare se obține PelP la volumul corespunzător debitului căutat (se presupune că relația dintre presiunea

elastică şi volumul pulmonar este liniară):

$$RP = [(Pbucc - Ppl) - PelP]/\dot{V}$$

3. **Rezistenţa totală la flux** (Rtot) însumează rezistenţa la flux a căilor aerifere, rezistenţa la deformare a ţesuturilor neelastice pulmonare şi rezistenţa opusă de peretele toracic. La individul normal cele trei componente ale *Rtot* se găsesc în raport de 3:1:6.

Rtot se determină cu ajutorul unui respirator în care este introdus corpul subiectului, capul rămînînd afară (fig. 102); aparatul face ca sistemul plămîni-torace să efectueze pasiv mişcări ventilatorii la frecvenţă normală. Se măsoară debitul de aer şi volumul RP), iar presiunea transtoracică se evaluează ca diferenţa dintre presiunea la gură şi presiunea de la exteriorul toracelui (adică din respirator). Se scade presiunea elastică a sistemului toraco-pulmonar din valoarea presiunii transtoracice, iar mărimea rezultată — presiunea dinamică — se raportează la fluxul de aer pentru a obţine *Rtot*.

c. *Determinarea travaliului ventilator şi a costului de O_2 al ventilaţiei* au fost prezentate la pag. 89 şi în fig. 25.

C. Determinarea debitelor ventilatorii maxime

Debitele ventilatorii maxime pot fi măsurate fie solicitînd subiectului să

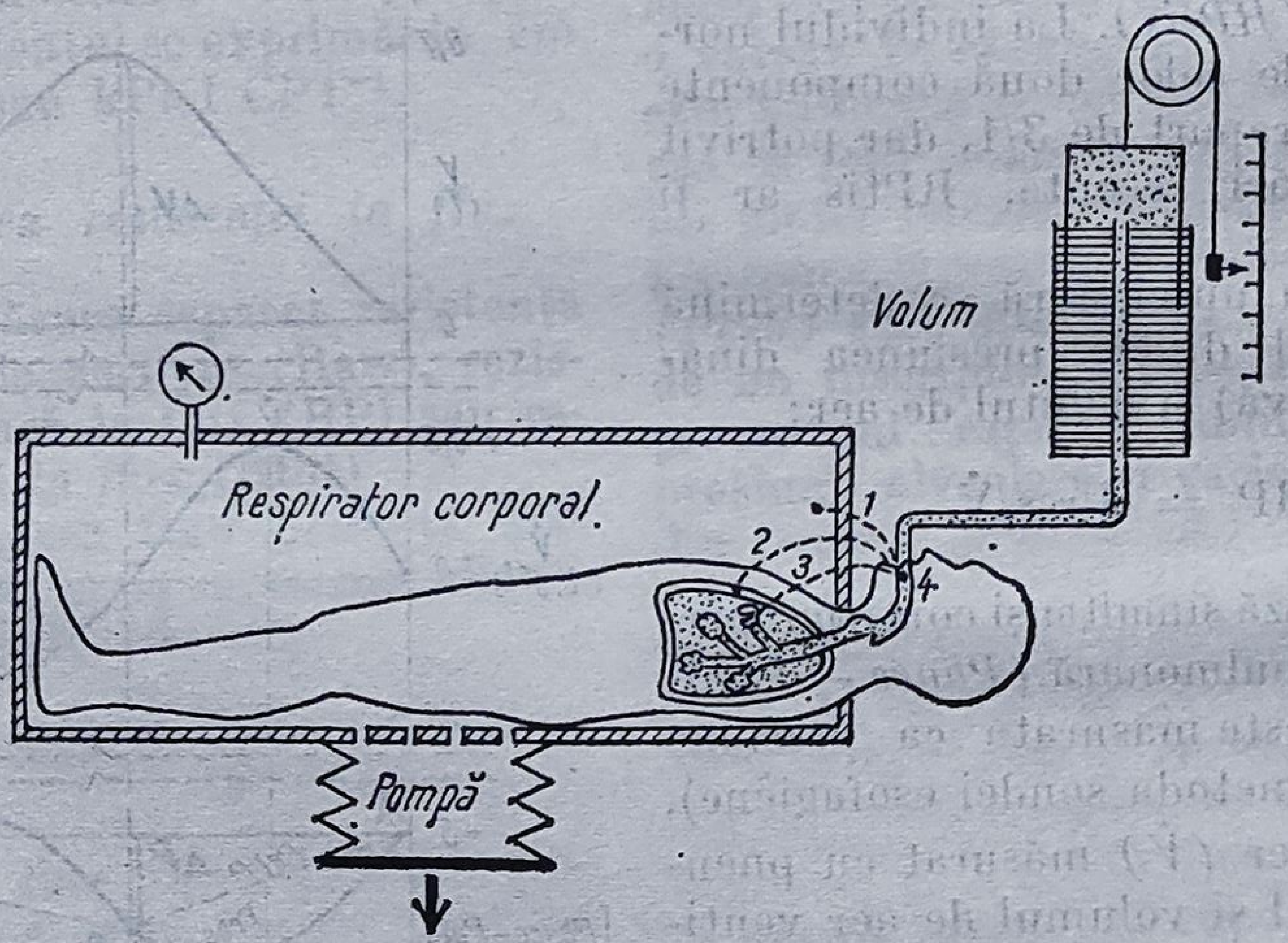


Fig. 102 — Determinarea rezistenţei totale la flux: subiectul este introdus în respirator, capul rămînînd afară. Pompa coboară presiunea din respirator sub nivelul PB şi în plămîni pătrunde aer; în expiraţie, presiunea din respirator revine la PB şi reculul elastic determină expulzia aerului. Volumul de aer mobilizat este măsurat continuu cu un spirograf, iar presiunea transtoracică (gradientul dintre Pbucc şi presiunea din respirator) se măsoară cu un manometru diferenţial (din Comroe, J. H.: Physiologie de la respiration, Masson et Cie, Paris, 1967).

mobilizat cu un spirograf sau cu un pneumotahograf prevăzut cu integrator de volum (ca la determinarea execute o inspiraţie sau o expiraţie maximă şi forţată (altfel spus o CV forţată în inspiraţie ori în expiraţie)

fie solicitîndu-i să execute într-un interval de timp prestabilit mişcări ventilatorii cît poate de ample şi de frecvente.

Cu ajutorul primului tip de manevre pot fi obţinute următoarele debite:

— volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) şi volumul inspirator maxim pe secundă (VIMS);

— debitele expiratorii medii între 25 şi 75% CV (VEM 25—75) şi între 50 şi 75% CV (VEM 50—75);

— debitele expiratorii sau inspiratorii maxime instantanee, precum debitul expirator maxim instantaneu de vîrf (PEFR) şi omonimul lui inspirator (PIFR), debitul expirator maxim instantaneu la 50% CV şi la 25% CV ($\dot{V}$Emx 50 şi $\dot{V}$Emx 25) şi corespondentele lor inspiratorii ($\dot{V}$Imx 50 şi $\dot{V}$Imx 25).

Prin cel de al doilea tip de manevră se obţine ventilaţia maximă directă.

1. **Volumul expirator maxim pe secundă** (VEMS) reprezintă volumul de aer expulzat de subiectul testat în prima secundă a unei expiraţii forţate şi maxime care urmează unei inspiraţii maxime. În mod obişnuit VEMS se măsoară cu ajutorul spirografului, a cărui peniţă înscrie capacitatea vitală forţată pe hîrtia de înregistrare derulată de kimograf cu viteză constantă (de obicei 2 cm/secundă); traseul spirografic obţinut (expirograma forţată) permite să se măsoare volumul de aer expirat în orice interval. Unele spirografe moderne sînt echipate cu calculatoare care redau VEMS direct (unele dintre ele îl afişează digital). VEMS mai poate fi obţinut şi cu ajutorul unui pneumotahograf prevăzut cu integrator de volum sau cu aparate mai simple de tipul Vicatest. VEMS, obţinut cu oricare dintre tipurile de aparate menţionate, este adus la condiţiile alveolare prin corecţie BTPS (vezi tabelul XX)

Valoarea obţinută este utilizată pentru diagnosticul disfuncţiei ventilatorii obstructive în raport cu capacitatea vitală (VEMS × 100/CV), în care CV este valoarea obţinută în cursul unei expiraţii maxime, dar lente, neforţate şi pentru calcularea ventilaţiei maxime indirecte (VEMS × 30).

Criteriile de validitate pentru VEMS obţinut prin înregistrarea spirografică sau prin integrarea pneumotahogramei, sînt:

— sfîrşitul inspiraţiei maxime să se continue cu o linie orizontală care corespunde apneei ce precede expiraţia forţată:

— expiraţia să înceapă brusc, traseul făcînd unghi de aproape 90° cu orizontala;

— prima parte a traseului să înscrie cu verticala un unghi cît mai ascuţit;

— expiraţia să fie completă, să egaleze CV (criteriu neobligator, în sindromul obstructiv sever expiraţia forţată nu expulzează toată CV);

— partea finală a expiraţiei să prezinte o inflexiune lentă şi progresivă;

— accidentele înscrise să se reproducă pe mai multe curbe;

— să se obţină două valori maxime şi egale (fig. 29 la Capitolul „Ventilaţia").

Unii autori utilizează pe lîngă VEMS şi volumele maxime expirate în primele 0,5 sau 0,75 secunde (VEM 0,5 sau VEM 0,75) sau volumele expulzate în primele 2 sau 3 secunde (VEM 2,0 sau VEM 3,0). Aceste teste nu aduc informaţii suplimentare şi de aceea VEMS rămîne testul cel mai utilizat.

2. **Volumul inspirator maxim pe secundă** (VIMS) este volumul de aer introdus în plămîni în prima secundă de inspiraţie maximă şi forţată, care urmează unei expiraţii maxime. Se măsoară prin aceleaşi metode ca VEMS

3. **Debitele expiratorii medii** se măsoară tot prin metodele menţionate mai sus (vezi pag. 95).

4. **Debitele maxime instantanee** sînt măsurate pe bucla flux-volum ($\dot{V}$:V)

înscrisă în cursul unui ciclu ventilator maxim și forțat. Bucla reprezintă analiza grafică a fluxului generat în funcție de volumul de aer mobilizat. Subiectul efectuează o inspirație maximă și rapidă și apoi o expirație maximă și rapidă, ventilînd prin capul traducător al unui pneumotahograf prevăzut cu integrator de volum. Se înregistrează într-un sistem de coordonate simultan volumul de aer ventilat (care este CV forțată) și debitul (fig. 33 de la Capitolul „Ventilația"). Pentru aceasta sînt folosite inscriptorul în x—y, osciloscopul catodic, imprimarea pe bandă magnetică și redare ulteoară pe inscriptor în x-y (metodă care are avantajul că anulează efectele inerțiale al inscriptorului, care distorsionează curba fluxului la valorile ridicate — PEFR — în condițiile înregistrării directe). Aparatele moderne măsoară și afișează digital valorile cele mai importante ale debitelor maxime instantanee (PEFR, $\dot{V}$Emx 50 și $\dot{V}$Emx 25). La acestea se adaugă — cînd există suspiciunea de stenoză laringo-traheală — PIFR și $\dot{V}$Imx 50. Debitul este exprimat în $l.s^{-1}$.

Pneumotahograful măsoară viteza fluxului de aer. O sită din fir de metal cu ochiuri foarte mici este dispusă în mijlocul unui tub prin care ventilează subiectul (fig. 103). Sita opune o ușoa-

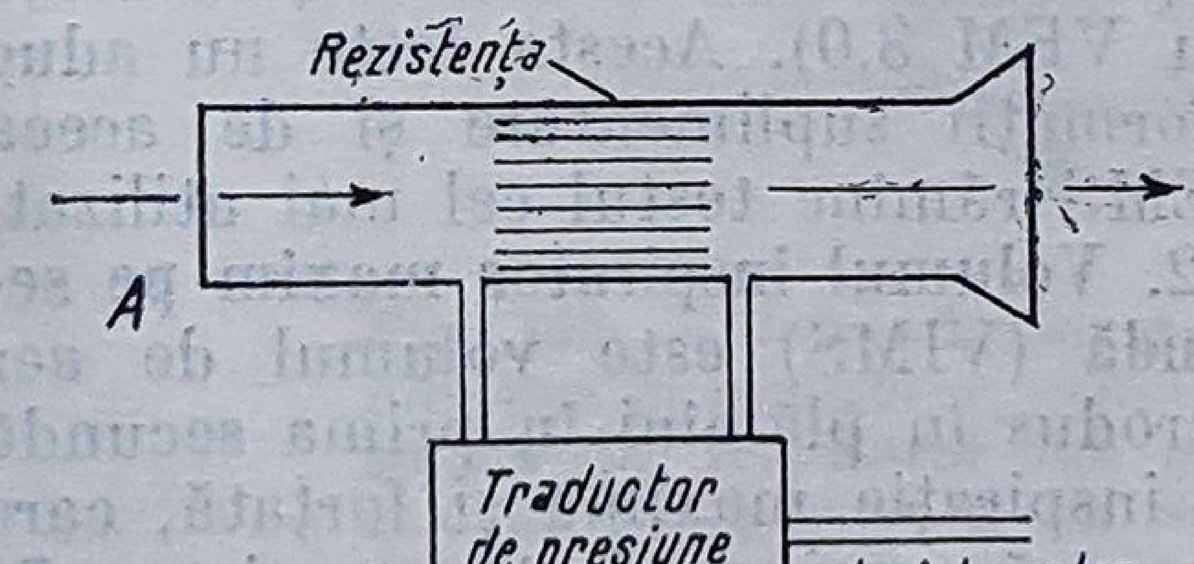


Fig. 103 — Schema pneumotahografului

ră rezistență la curgerea aerului, care este obligat să o străbată în regim laminar. Datorită rezistenței opuse, presiunea aerului este mai mică dincolo de sită decît înaintea ei: rezistența provoacă o pierdere de presiune. Diferența de presiune de cele două părți ale sitei este captată, amplificată și înregistrată, variația de presiune fiind convertită de aparat în variație de flux. O etalonare adecvată permite să se măsoare pe traseul înscris (pneumotahograma) debitul instantaneu al aerului în orice moment al unui ciclu ventilator (fig. 28 la capitolul „Ventilația").

5. **Ventilația maximă** ($\dot{V}$mx) reprezintă volumul maxim de aer care poate fi ventilat într-un minut. $\dot{V}$mx directă poate fi obținută solicitînd subiectului să ventileze cît poate de adînc și de rapid timp de 10,12 sau 15 secunde, măsurînd volumul de aer inspirat ori expirat în acest interval și extrapolînd apoi la un minut. $\dot{V}$mx indirectă se obține multiplicînd VEMS cu 30. Ambele sînt corectate BTPS și se exprimă în $l. min^{-1}$. ($\dot{V}$mx indirectă este ceva mai mică decît $\dot{V}$mx directă, dar este mai apropiată de $\dot{V}$E atinsă la efort de putere maximă suportată. Cele două valori ale $\dot{V}$mx sînt aproape egale dacă VEMS se înmulțește cu 37). $\dot{V}$mx directă poate fi măsurată cu spirograful, integrînd electronic fluxul de aer inspirat ori expirat care trece prin capul pneumotahografului în intervalul testării, sau recoltînd aerul expirat în acest interval într-un spirometru Tissot sau într-un sac Douglas, de unde este măsurat cu un gazometru.

Bateria de teste ventilatorii de rutină este alcătuită din CV, VEMS și $\dot{V}$mx (ultimul calculat din VEMS). Modificările patologice ale acestor teste sînt grupate în cele trei tipuri de disfuncții ventilatorii (restrictivă, obstructivă și mixtă). Efectuarea bateriei de teste de rutină este indicată cel puțin în toate afecțiunile pulmonare cronice, în care completează datele clinice cu in-

formații de neînlocuit. Trebuie subliniat că nu rareori ample amputări funcționale sugerate de examenul radiologic sînt infirmate de testele funcționale, după cum acestea din urmă pot fi singurele în măsură să releve prezența unei perturbări funcționale pe care nici starea clinică și nici examenul radiologic nu au putut-o evidenția (situație frecventă în formele de debut ale bronhopneumopatiei obstructive cronice nespecifice).

Totuși datele obținute cu ajutorul acestei investigații sumare nu pot fi decît fragmentare. *CV* și *VEMS* nu informează decît asupra ventilației externe, deci asupra unui singur aspect — și nu cel mai important — al funcției respiratorii a plămînului. Este drept că o serie de studii au urmărit să releve relațiile existente între modificările patologice ale acestor teste simple și perturbările altor parametri (corelațiile dintre creșterea *VR*, a rezistenței la flux, prelungirea timpului de amestec intrapulmonar, hipoventilația alveolară și reducerea raportului *VEMS/CV*; ori creșterea forței de retracție elastică, scăderea transferului prin membrana alveolo-capilară și diminuarea *CV)*, dar discordanțele cu datele obținute prin teste mai elaborate sînt frecvente și nu rareori asocierea acestora din urmă duce la schimbarea concluziei (sindrom obstructiv descoperit la determinarea *$\dot{V}$Emx 50*, tulburări de distribuție a ventilației semnalate de testul *clearance*-ului azotului, hipoxemie cu hipercapnie puse în evidență la pacienți cu valori normale ale *CV*, *VEMS* și *$\dot{V}$mx)*. Explorarea funcțională aplicată formelor incipiente, preclinice, nu se poate sprijini pe datele bateriei simple, care rămîne totuși foarte utilă — deși limitată — în formele clinic patente.

Testele care investighează distribuția ventilației, perfuziei și raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$

A. Teste ale distribuției ventilației

Ventilația neuniformă a spațiilor alveolare reprezintă cauza cea mai frecventă de inegalitate a raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ și, prin aceasta, modalitatea cea mai des întîlnită de producere a insuficienței pulmonare. Distribuția intrapulmonară a ventilației poate fi evaluată în clinică prin următoarele teste:

1. Indicele de azot al expirației unice un test ușor de efectuat, care constă în măsurarea creșterii concentrației fracționale a azotului în aerul expirat (FE_{N_2}) în cursul primei expirații complete, care urmează unei inspirații maxime de O_2 100%. Creșterea FE_{N_2} este măsurată într-un volum de 500 ml de aer expirat, după eliminarea primilor 750 ml — care conțin pe lîngă aer alveolar și aer provenit din spațiul mort — și se exprimă în procente. Dacă O_2 inspirat ar fi distribuit uniform și amestecat omogen în toate spațiile alveolare, astfel încît toate alveolele să conțină același procent de azot la sfîrșitul inspirației, FE_{N_2} ar rămîne neschimbată tot timpul expirației. În realitate însă, FE_{N_2} crește între cele două puncte ale expirogramei care corespund evacuării a 750 ml și, respectiv, a 1 250 ml aer expirat; la normali creșterea FE_{N_2} nu depășește 1,5% (sub 50 de ani) sau 4,5% (peste 50 de ani).

Volumul expirat se măsoară cu spirograful sau cu un pneumotahograf prevăzut cu integrator de volum, iar variația FE_{N_2} — măsurată la gură — este urmărită cu ajutorul unui analizor rapid de N_2. Rezultatele testului nu depind de tipul ventilator sau de CRF a subiectului examinat. Creșterea indicelui este întîlnită în orice condiție în care există o distribuție ne-

uniformă a ventilației. Testul prezintă avantajul că permite determinarea concomitentă a volumului de închidere a căilor aerifere *(closing volume)*. Ocluzia conductelor aerifere mici către sfîrșitul expirației complete (deci către sfîrșitul CV expirate) începe în teritoriile bazale, astfel că aerul care continuă să fie eliminat provine din spațiile alveolare apicale, unde concentrația azotului este mai ridicată. În consecință, FE_{N_2} măsurată la gură crește brusc. Volumul de închidere a căilor aerifere — volumul expirat către sfîrșitul CV, după ce curba FE_{N_2} a început să urce — (fig. 104), este crescut în sindromul de obstrucție a căilor aerifere mici.

2. **Testul eliminării azotului** constă în determinarea concentrației restante a N_2 în aerul alveolar după ce subiectul a respirat timp de 7 minute în oxigen 100%, rezultatele fiind exprimate în procente. Concentrația alveolară a N_2 poate fi determinată la fiecare ciclu ventilator. Valorile obținute arată diluția progresivă a N_2 de către O_2 și se înscriu ca o linie dreaptă descendentă pe hîrtie semilogaritmică dacă ventilația este uniformă, FA_{N_2} coborînd sub 2,5%. Devierea de la

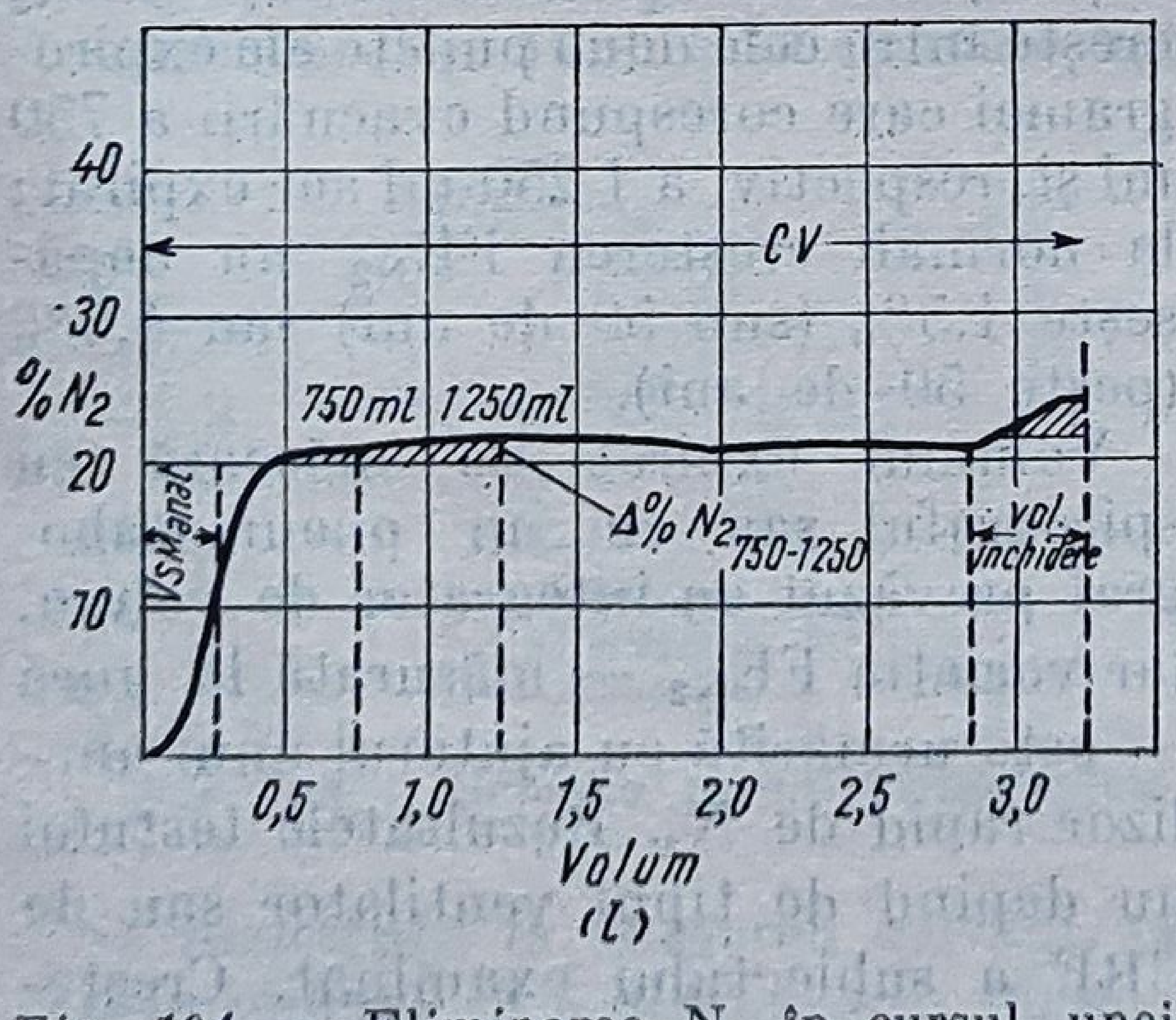


Fig. 104 — Eliminarea N_2 în cursul unei expirații complete care urmează unei inspirații maxime de O_2 100%.

linia dreaptă indică importanța neuniformității ventilației.

3. **Timpul de amestec intrapulmonar al heliului** (timpul de mixică a He) reprezintă timpul necesar pentru diluarea uniformă a unui gaz inert (He) în aerul conținut de toate spațiile alveolare care comunică cu arborele traheo-bronșic, cînd subiectul ventilează în circuit închis. Timpul de amestec se obține concomitent cu determinarea CRF prin metoda diluției Heliului și este testul cel mai frecvent folosit pentru diagnosticul tulburărilor de distribuție temporală a ventilației, pe care le semnalează cînd echilibrarea diluției He depășește 180 secunde (distribuția spațial neuniformă a ventilației este relevată de testele efectuate în expirație unică).

4. **Evaluarea distribuției regionale a ventilației cu gaze radioactive** se poate face prin:

— metoda respirației unice: subiectul inhalează un volum de aer care conține o doză cunoscută (10 sau 20 microcurie) de ^{133}Xe și imediat apoi execută o apnee de 10—20 secunde, în timpul căreia se efectuează fotoscintigrame ale cîmpurilor pulmonare pentru a decela zonele cu ventilație redusă (neuniformitate spațială);

— metoda rerespirației (în circuit închis) a unui amestec gazos care conține ^{133}Xe timp de 10—15 minute, timp în care se efectuează scintigrame seriate pentru a determina rapiditatea și uniformitatea distribuției gazului radioactiv în aerul alveolar (uniformitate temporală);

— metoda spălării ^{133}Xe distribuit în spațiile alveolare, prin respirație în circuit deschis; se efectuează fotoscintigrame în serie pe care pot apărea zonele care au reținut xenonul. Utilizarea xenonului radioactiv s-a dovedit a fi la ora actuală cea mai bună metodă pentru punerea în evidență a tulburărilor de distribuție regională a ventilației.

B. Teste ale distribuției perfuziei

Evaluarea distribuției perfuziei se poate face prin metode care folosesc macroagregate de albumină marcate cu iod radioactiv sau ^{133}Xe; injectate intravenos, macroagregatele se opresc în capilarele perfuzate unde sînt puse în evidență prin scintigrafie, iar ^{133}Xe injectat intravenos difuzează din capilarele perfuzate în alveole, unde este pus în evidență de fotoscintigramele înregistrate în apnee.

C. Teste ale distribuției raporturilor ventilație-perfuzie

Inegalitatea raporturilor $\dot{V}/\dot{Q}$ în plămîni este decelată prin capnogramă, testul eliminării Xenonului radioactiv, determinarea spațiului mort fiziologic și a amestecului venos și determinarea gradientului alveolo-arterial de N_2.

1. **Capnograma** reprezintă înregistrarea continuă a variației concentrației CO_2 în aerul expirat în cursul unei mișcări expiratorii calme, măsurarea FE_{CO_2} fiind efectuată cu ajutorul unui analizor de gaze în spectru infraroșu cu răspuns rapid. Variația F_{CO_2} în porțiunea terminală a expirației (porțiune în care se elimină aer alveolar) este convertită în variație de P_{ACO_2} și este exprimată ca pantă alveolară a eliminării CO_2 pe secundă. Valoarea normală nu depășește 2,5 mm $Hg.s^{-1}$. Creșterea pantei (fig. 105) semnalează coexistența de spații alveolare cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ diferite.

2. **Testul eliminării ^{133}Xe** permite punerea în evidență a teritoriilor pulmonare ventilate și perfuzate, care apar pe fotoscintigrama înregistrată în apnee, după prealabilă injectare intravenos a ^{133}Xe. Gazul radioactiv difuzează din sîngele capilar pulmonar în aerul alveolar numai în teritoriile ventilate și perfuzate și, ca urmare, teritoriile ventilate dar neperfuzate, sau perfuzate dar neventilate, vor apărea ca zone „mute".

3. **Determinarea spațiului mort fiziologic** (Vsm fiziol) presupune măsurarea volumului curent (VT) și a presiunii parțiale a CO_2 în aerul expirat amestecat și în sîngele arterial:

$$\text{Vsm fiziol} = \frac{(Pa_{CO_2} - PE_{CO_2})\,VT}{Pa_{CO_2}}$$

Spațiul mort fiziologic include spațiul mort anatomic și spațiul mort alveolar, acesta din urmă putînd fi obținut prin scăderea spațiului mort

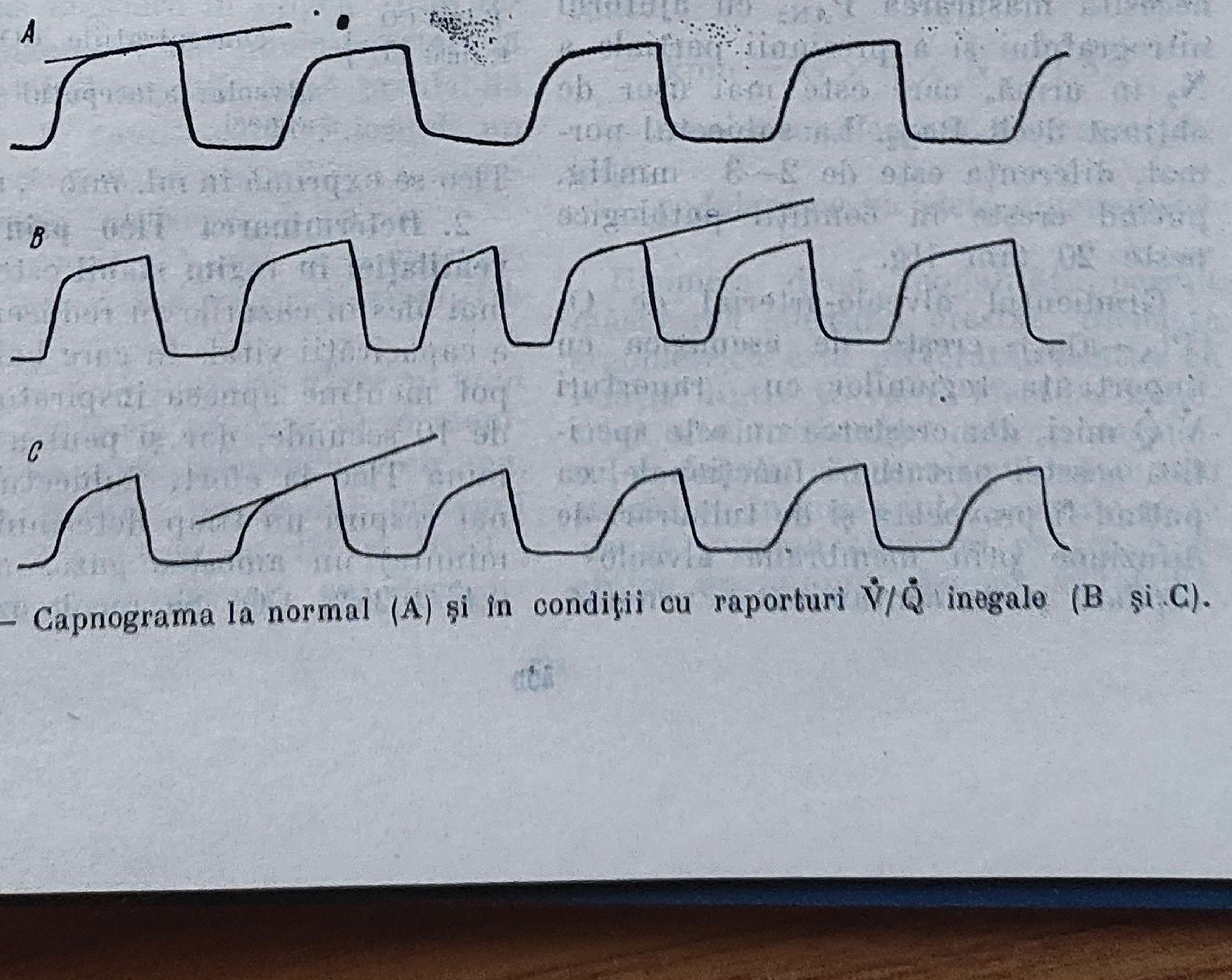


Fig. 105 — Capnograma la normal (A) și în condiții cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ inegale (B și C).

anatomic din Vsm fiziologic. Spațiul mort anatomic se obține înlocuind în formula de mai sus $Paco_2$ cu F_Aco_2 și $PEco_2$ cu $FEco_2$. Cînd $P_Aco_2 = Paco_2$, spațiul mort alveolar este nul (condiție ideală).

4. **Determinarea amestecului venos** reprezintă măsurarea fracțiunii din debitul cardiac care perfuzează patul vascular pulmonar fără a lua parte la schimburile gazoase. Subiectul respiră în O_2 100% timp de minimum 20 minute, în această perioadă tot N_2 este eliminat din plămîni și hemoglobina este saturată complet. Cunoscînd P_Ao_2 și Pao_2 se poate calcula

$$\frac{Qs \times 100}{QPt} = \frac{(P_Ao_2 - Pao_2) \times 0,0031 \times 100}{4,5 + (P_Ao_2 - Pao_2) \times 0,0031}$$

În această formulă, 4,5 reprezintă diferența arterio-venoasă de O_2 (în vol. %), iar 0,0031 factorul de conversiune în vol. %. Valoarea obținută însumează șuntul anatomic și efectul șunt și se exprimă în procente din debitul sanguin total.

5. **Determinarea gradientului alveolo-arterial al presiunii parțiale a N_2:** diferența dintre P_{AN_2} și Pa_{N_2} este un indice specific al regiunilor cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ diminuate; determinarea ei necesită măsurarea P_{AN_2} cu ajutorul nitrografului și a presiunii parțiale a N_2 în urină, care este mai ușor de obținut decît Pa_{N_2}. La subiectul normal, diferența este de 2—3 mmHg, putînd crește în condiții patologice peste 20 mm Hg.

Gradientul alveolo-arterial de O_2 $[P(_A-a)_{O_2}]$ crește de asemenea cu importanța regiunilor cu raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ mici, dar creșterea nu este specifică acestei perturbări funcționale, ea putînd fi provocată și de tulburări de difuziune prin membrana alveolo-capilară și de contaminarea venoasă.

Testele care evaluează schimbul gazos în plămîni

A. Determinarea factorului de transfer al CO (Tlco) prin membrana alveolo-capilară

Determinarea Tlco se poate face fie prin tehnica respirației unice, fie prin cea a ventilației în regim stabil. Prima este cea mai mult folosită, pentru că este acceptată cu ușurință de bolnavi și poate fi executată rapid, putînd fi efectuată pe serii mari de bolnavi.

1. **Determinarea Tlco prin tehnica respirației unice:** subiectul execută o inspirație completă dintr-un amestec gazos, conținînd 0,3% CO și 5% He în aer atmosferic, pe care îl menține în plămîni timp de 10 secunde. Volumul de CO extras de sîngele capilar pulmonar este calculat din variația presiunii parțiale a CO în aerul alveolar în cursul perioadei de apnee și din volumul alveolar (VA) obținut concomitent din diluția heliului în aerul din alveole:

$$Tlco = \frac{60\ VA}{t(PB - 47)} \ln \frac{F\ init\ CO}{F\ final\ CO}$$

în care:

t = durata apneei în secunde;

$\left.\begin{matrix} F\ init\ CO \\ F\ final\ CO \end{matrix}\right\}$ = concentrațiile CO în aerul alveolar la începutul și sfîrșitul apneei

Tlco se exprimă în ml. min^{-1}. mm Hg^{-1}

2. **Determinarea Tlco prin tehnica ventilației în regim stabil** este folosită mai ales în cazurile cu reducere severă a capacității vitale în care bolnavii nu pot menține apneea inspiratorie timp de 10 secunde, dar și pentru a determina Tlco la efort. Subiectul examinat respiră un timp determinat (3—5 minute) un amestec gazos conținînd 0,1—0,25% CO. Se recoltează conti-

nuu aer expirat amestecat și un eșantion de aer alveolar și se măsoară ventilația/minut ($\dot{V}$). Se calculează $\dot{V}co$/minut din $\dot{V}$ și diferența dintre concentrația CO în aerul inspirat și în aerul expirat amestecat și se determină $P_{\bar{A}CO}$ în eșantionul de aer alveolar.

B. Determinarea ventilației alveolare

Ventilația alveolară ($\dot{V}A$) este volumul de gaz care ia parte la schimburile gazoase cu sîngele din capilarele pulmonare și se exprimă în $l. min^{-1}$.

Pentru a calcula $\dot{V}A$ trebuie să se cunoască eliminarea de CO_2/minut ($\dot{V}co_2$) și presiunea parțială a CO_2 în sîngele arterial sistemic ($Paco_2$):

$$\dot{V}A = \frac{\dot{V}co_2 \times 0,863}{Paco_2}$$

în care:

0,863 = factorul de conversiune a concentrației fracționale în presiune parțială.

C. Determinarea gazelor sanguine

Pao_2 se măsoară în sîngele total recoltat anaerob (prin puncție arterială sau din lobul urechii, după prealabilă dilatație a capilarelor), folosind un electrod de platină acoperit cu o membrană, care reacționează cu O_2.

Sao_2 se măsoară prin metoda spectrofotometrică din raportul HbO_2/Hb totală.

$Paco_2$ se determină cu ajutorul unui electrod de sticlă acoperit cu o membrană în care CO_2 se combină cu apa, formînd H_2CO_3. Electrodul măsoară disocierea acestuia în H^+ și HCO_3^-, care este proporțională cu $Paco_2$.

D. Determinarea gradientelor

Determinarea gradientului alveolo-arterial de O_2 presupune determinarea P_{AO_2}, fie direct cu ajutorul unui analizor de O_2 și a unui dispozitiv de eșantionare a aerului alveolar, fie indirect din ecuația aerului alveolar și determinarea Pao_2.

Determinarea gradientului arterio-alveolar de CO_2 necesită măsurarea P_{ACO_2} de exemplu, pe platoul alveolar al capnogramei, și a $Paco_2$, cu ajutorul electrodului de sticlă.

E. Testul la efort.

Evaluarea capacității de adaptare la efort muscular poate fi făcută cel mai bine prin măsurarea prelevării maxime de O_2 (consumul maxim de O_2) sau prin estimarea puterii maxime de efort suportat.

Testul la efort muscular poate fi efectuat prin:

— urcarea sau coborîrea unei trepte, într-un ritm stabilit în funcție de puterea exercițiului impus; o formulă în care intră greutatea subiectului (G în kg), înălțimea treptei (I în m) și numărul de urcări efectuat pe minut (N) dă posibilitatea să se estimeze cu aproximație puterea exercițiului, exprimată în lucrul mecanic (kpm) efectuat:

$$kpm = G \times I \times N \times 1,5;$$

— mers sau alergare pe covor rulant;

— pedalare pe bicicletă ergometrică.

Ultimele două modalități permit măsurarea efortului prestat. Bicicleta ergometrică este preferată, pentru că relația dintre travaliul efectuat împotriva unei rezistențe date și răspunsul metabolic al organismului este mai strînsă și, în consecință, permite să se aleagă puterea efortului pentru a se obține un anumit răspuns metabolic.

Astfel, consumul de O_2 ($\dot{V}o_2$ ef) la o putere dată a efortului muscular, exprimată în waţi/secundă, poate fi calculat cu ajutorul formulei:

$$\dot{V}o_2ef = 5{,}8 \times G + 151 + 10{,}1 \text{ Waţi} \cdot s^{-1}$$

în care:

G = greutatea corpului în kilograme.

Efectuarea testului cu bicicleta ergometrică prezintă în plus avantajul că poziţia subiectului în cursul probei facilitează prelevarea de sînge pentru dozarea gazelor.

Majoritatea specialiştilor sînt de acord în a recomanda ca testul la efort muscular să se efectueze potrivit metodei elaborate de experţii Comunităţii Europene a Cărbunelui şi Oţelului (CECO). Subiectul examinat începe prin a pedala fără să se pună în funcţie rezistenţa electrică a cicloergometrului; apoi, din trei în trei minute, puterea efortului este crescută cu cîte 30 W, pînă cînd apar dispneea, oboseala membrelor inferioare, dureri musculare sau articulare, dureri toracice etc.; prelevarea de O_2 atinsă în acest moment reprezintă consumul maxim real de O_2 sau consumul maxim de O_2 limitat de apariţia simptomelor ($\dot{V}o_2$mx Ls).

Parametrii măsuraţi în cursul testului diferă cu posibilităţile laboratorului (dotare, echipă).

În condiţii de lucru optime se măsoară (de preferinţă, în circuit deschis) prelevarea (consumul) de O_2/minut ($\dot{V}o_2$) şi eliminarea de CO_2/minut ($\dot{V}co_2$) şi se determină raportul de schimb gazos respirator ($\dot{V}co_2/\dot{V}o_2$). Valoarea supraunitară a raportului semnalează existenţa unei hiperventilaţii alveolare, care poate fi expresia fie a atingerii limitei superioare a capacităţii de adaptare a respiraţiei la efortul muscular, fie a anxietăţii subiectului examinat. Ventilaţia/minut ($\dot{V}E$), frecvenţa ventilaţiei (f) şi volumul curent (VT) sînt de asemenea măsuraţi continuu, valorile lor putînd diferenţia o hiperventilaţie alveolară provocată de anxietate sau sinistroză (ventilaţia/minut creşte cu puterea efortului prin mărirea excesivă a frecvenţei ventilaţiei, în timp ce volumul curent scade), de o hiperventilaţie prin atingerea limitei de adaptare, în care caz, creşterea interesează predominant volumul curent, care poate atinge jumătate din capacitatea vitală a subiectului examinat. Echivalentul ventilator al oxigenului ($\dot{V}E/\dot{V}o_2$) este un alt indicator util al adaptării ventilaţiei la puterea efortului, creşterea lui fiind un semnal în plus al instalării hiperventilaţiei alveolare. În sîngele capilar arterializat recoltat din lobulul urechii se determină presiunile parţiale a O_2 şi a CO_2 (Pao_2 şi $Paco_2$), saturaţia cu O_2 (Sao_2), pH şi echilibrul acido-bazic. Aceste măsurători pun în evidenţă efectul efortului muscular asupra gazelor sanguine semnalînd puterea la care apar în sîngele arterial sistemic: hipoxemia (oxigenare insuficientă a sîngelui în plămîni), hipercapnia (hipoventilaţie alveolară) sau hipocapnia (hiperventilaţie alveolară) şi acidoza metabolică. Electrocardiograma cu determinarea frecvenţei cardiace şi măsurarea tensiunii arteriale completează în mod obligatoriu informaţiile funcţionale pulmonare. Rolul lor este — pe de o parte — să semnaleze eventuale anomalii cardiace sau circulatorii relevate de efort (aritmii, ischemie coronariană, hipertensiune arterială), pe de alta, să discrimineze între comportarea anormală la efort datorită adaptării necorespunzătoare a circulaţiei periferice (lipsă de antrenament) şi comportarea anormală prin deficit funcţional pulmonar. În primul caz, la nivelul consumului de O_2 maxim limitat de apariţia simptomelor

($\dot{V}o_2$mx LS), frecvenţa cardiacă depăşeşte 80% din valoarea teoretică maximală [220 — vîrstă (ani)], pe cînd ventilaţia/minut rămîne sub 70% din ventilaţia maximă indirectă. Cînd consumul maxim de O_2 este plafonat din cauza anomaliilor funcţionale pulmonare, frecvenţa cardiacă creşte la valoarea corespunzătoare puterii efortului muscular efectuat şi în orice caz este mult mai mică decît valoarea maximală, pe cînd ventilaţia/minut depăşeşte 80% din ventilaţia maximă.

Determinarea tuturor parametrilor menţionaţi mai sus nu este posibilă decît în laboratoare bine utilate, dispunînd de echipe numeroase şi bine antrenate. Informaţii utile scopului propus — deşi mai puţin ample — pot fi obţinute şi prin investigaţii mai simple, care au avantajul că sînt mai uşor suportate de pacienţi, pot fi efectuate în timp mai scurt (şi deci pot fi aplicate unui număr mai mare de subiecţi) şi au un cost mai redus.

O modalitate simplificată de evaluare a capacităţii de adaptare la efort constă în determinarea Pao_2 şi $Paco_2$ (ori numai a Sao_2) în minutul 5 al unui efort muscular de puterea 100 $w \cdot s^{-1}$, sau în momentul în care în cursul unui efort muscular de putere progresiv crescîndă (de tip CECO) apar simptomele de jenă respiratorie (dispnee) ori de oboseală. O scădere semnificativă a Pao_2 (cu cel puţin 10 mm Hg faţă de valoarea teoretică) ori a Sao_2 (sub 94%) semnalează insuficienţa mecanismelor de adaptare, aceste anomalii punînd diagnosticul de insuficienţă pulmonară la efort (insuficienţă pulmonară latentă, dacă Pao_2 şi Sao_2 erau normale în repaus). Scăderea Sao_2 nu este însă un indice sensibil, pentru că mulţi bolnavi sînt obligaţi să întrerupă efortul din cauza dispneei intense înainte ca Sao_2 să arate o reducere semnificativă. Dimpotrivă, reducerea Pao_2 semnalează insuficienţa mecanismelor de adaptare a respiraţiei la efort înaintea intensificării ori a apariţiei simptomelor clinice. Insuficienţa este cu atît mai severă cu cît apare la o putere mai mică a efortului muscular.

Rezultatele obţinute prin testul la efort muscular permit să se pună în evidenţă o eventuală reducere a capacităţii de adaptare a respiraţiei şi să se evalueze cu aproximaţie mărimea deficitului funcţional pulmonar.

Capacitatea de adaptare a respiraţiei la efortul fizic este cel mai bine evaluată de consumul maxim de O_2 ($\dot{V}o_2$ mx). În cazurile în care capacitatea de adaptare este diminuată, creşterea $\dot{V}o_2$ este limitată (valoarea maximă realizabilă este $\dot{V}o_2$mx LS); o serie de parametri ($\dot{V}E$, VT, f, $\dot{V}E/\dot{V}o_2$, $\dot{V}co_2/\dot{V}o_2$, pulsul) au rostul să informeze asupra condiţiilor în care se produce limitarea, pentru a putea exclude intervenţia unor factori ca perturbarea circulaţiei periferice, anxietatea etc.

Alt semn de diminuare a capacităţii de adaptare este scăderea Pao_2 la eforturi de putere inferioară celei maxime suportate de orice adult sănătos şi neantrenat la eforturi fizice (100 $w \cdot s^{-1}$ la bărbaţi şi 80 $w \cdot s^{-1}$ la femei).

Mărimea deficitului funcţional pulmonar se reflectă în reducerea puterii maxime de efort la care schimburile gazoase se fac încă normal. Se consideră un deficit funcţional pulmonar de 50%, dacă adaptarea nu se desfăşoară corect la puterea 80 $w \cdot s^{-1}$ la bărbaţi şi 70 $w \cdot s^{-1}$ la femei şi un deficit de 75% la valori de 60 $w \cdot s^{-1}$. şi, respectiv, 50 $w.s^{-1}$. În sfîrşit dacă adaptarea nu se face corect la eforturi de putere de 30 $w \cdot s^{-1}$, deficitul funcţional este evaluat la 100%.

Reducerea capacităţii de adaptare a respiraţiei pulmonare poate fi diagnosticată pe baza unor criterii valide,

verificate, în schimb, cantificarea deficitului funcţional pulmonar este încă în bună măsură arbitrară.

Din cele precedente rezultă că informaţia minimă necesară pentru evaluarea capacităţii de adaptare a respiraţiei la efortul muscular este evoluţia Pao_2 în cursul unui efort muscular de putere progresiv crescîndă, pînă la apariţia simptomelor de jenă respiratorie ori de oboseală musculară. Cînd nici această informaţie nu poate fi obţinută, capacitatea de adaptare poate fi evaluată cu aproximaţie cu ajutorul testelor spirografice.

Testele spirografice folosite sînt cele care alcătuiesc bateria de rutină. Se măsoară capacitatea vitală (CV) şi volumul expirator maxim/secundă (VEMS) şi se calculează raportul VEMS $\times$ 100/CV şi ventilaţia maximă indirectă ($\dot{V}$mx ind), înmulţind VEMS cu 30. Mărimea $\dot{V}$mx ind este informaţia principală furnizată de această baterie de teste. La evaluarea deficitului funcţional pulmonar în vederea expertizei capacităţii de muncă se ţine seama de afectarea ventilaţiei pulmonare externe, apreciată din mărimea $\dot{V}$mx ind, exprimată în procente din valoarea teoretică.

Se consideră:

— ventilaţia externă în limite normale dacă $\dot{V}$mx ind măsurată la un subiect dat depăşeşte 80% din mărimea standard; se presupune că subiectul efectuează în condiţii normale un efort muscular în trepte pînă la puterea de cel puţin 100 $w \cdot s^{-1}$ pentru bărbaţi şi 80 $w \cdot s^{-1}$ pentru femei;

— disfuncţia ventilatorie uşoară: $\dot{V}$mx ind este redusă la valori între 79 şi 65% din standard; se presupune că efortul muscular se efectuează în condiţii normale pînă la puteri de 80 şi, respectiv, 70 $w \cdot s^{-1}$;

— disfuncţia ventilatorie medie: $\dot{V}$mx ind scade între 65—50% din valoarea standard; puterea efortului maxim suportat ar fi de 60 $w \cdot s^{-1}$ la bărbaţi şi 50 $w \cdot s^{-1}$ la femei;

— disfuncţia ventilatorie severă: valori de $\dot{V}$mx ind cuprinse între 50—30% din standard şi

— disfuncţie ventilatorie foarte severă: $\dot{V}$mx ind sub 30% din valoarea teoretică; puterea efortului maxim suportat nu ar depăşi 30 $w \cdot s^{-1}$.

Informaţia pe care o aduce scăderea $\dot{V}$mx ind este utilă pentru evaluarea deficitului funcţional pulmonar, pentru că limitarea capacităţii de adaptare la efort fizic la bronhopneumopatii cronici recunoaşte ca factor principal diminuarea rezervelor ventilatorii. Dar există tendinţa de a acorda mărimii disfuncţiei ventilatorii o importanţă exagerată. Este adevărat că scăderea $\dot{V}$mx ind se asociază frecvent cu restrîngerea capacităţii de adaptare la efort muscular, cu atît mai des cu cît reducerea $\dot{V}$mx ind este mai marcată, dar între cele două anomalii funcţionale nu există o relaţie obligatorie, decît în categoria disfuncţiilor ventilatorii foarte severe: bolnavii a căror $\dot{V}$mx ind coboară sub 30% din valoarea standard sînt practic totdeauna incapabili să efectueze un efort muscular susţinut, chiar dacă puterea acestuia este joasă, adică egală sau mai mică de 50 $w \cdot s^{-1}$. O valoare normală a $\dot{V}$mx ind nu implică însă o capacitate normală de adaptare la efort: nu sînt rare cazurile în care testul la efort muscular semnalează o reducere severă a $\dot{V}o_2$ mx LS, în care hipoxemia arterială se instalează la eforturi de putere mică, deşi explorarea spirografică furnizase valori în limite normale.

Testele spirografice sînt utile pentru a determina puterea efortului cu care începe testul de efort progresiv crescînd; ele pot de asemenea semnala o eventuală limitare a capacităţii de adaptare la efort fizic a organismului

prin perturbarea ventilației pulmonare, dar nu diagnostichează incapacitatea de adaptare, decît cînd $\dot{V}mx$ ind se află sub 30% din valoarea standard.

Testele reglării ventilației

Răspunsul ventilator la CO_2 este măsurat prin metoda în regim stabil sau prin metoda în reinspirație, ultima fiind cea mai utilizată. Subiectul examinat respiră într-un volum de gaz de mărimea capacității lui vitale, a cărui compoziție cuprinde aer atmosferic îmbogățit în O_2 și cu adaus de 7% CO_2. În 30—40 secunde de la începutul probei, Pco_2 se echilibrează în diferitele compartimente ale schimbului gazos (plămîni, sînge arterial, sînge venos, celelalte sectoare lichidiene), și — ca urmare — se poate măsura P_Aco_2 în loc de $Paco_2$. Se compară ventilația/minut ($\dot{V}E$) la două nivele ale P_Aco_2 și rezultatul se calculează cu ajutorul formulei:

$$\text{răspunsul ventilator la } CO_2 = \frac{\Delta \dot{V}E}{\Delta P_{A}co_2}$$

și se exprimă în ml/min. mm Hg^{-1}.

Răspunsul ventilator la O_2 se măsoară de obicei în hipoxie: subiectul inhalează fie un amestec gazos cu concentrație de O_2 redusă dar fixă, fie un amestec gazos a cărui Fo_2 diminuă progresiv. Răspunsul ventilator se exprimă ca diferența de $\dot{V}E$ între două valori de Pao_2, una ridicată, cealaltă în jurul a 40 mm Hg.

TABELE SINOPTICE

VOLUME ŞI CAPACITĂŢI PULMONARE

	Denumire	Definiţie	Metode de determinare	Valori normale	Abatere patologică	Interpretare
I.	*Capacitate vitală* (CV)	Volumul de gaz eliminat din plămîni într-o expiraţie maximă care urmează unei inspiraţii maxime. Însumează VT, VIR şi VER	spirografie	variază cu — sexul — vîrsta — înălţimea (v. tabelul III)	scăderea cu $>$ 20% faţă de valoarea normală	I. Limitarea expansiunii toracelui prin: — tulburări neuro-musculare (poliomelită), — alterarea mecanicii toracale (cifoscolioză), — procese intraabdominale (ascită), II. Limitarea expansiunii plămînilor prin: — procese pleurale (pleurezii, simfize), — procese cardio-pericardice (pericardite), — creşterea reculului elastic (fibroze), — suprimare de parenchim (tuberculoză sau ocluzii bronşice).
I A.	*Volum curent* (VT)	Volumul de gaz mobilizat cu fiecare inspiraţie ori expiraţie	spirografie	VT, VIR şi VER variază cu tipul ventilator şi cu mărimea ventilaţiei/minut şi de asemenea cu vîrsta, sexul şi înălţimea		Semnificaţie greu de stabilit.
I B.	*Volum inspirator de rezervă* (VIR)	Volumul maxim de gaz care poate fi inspirat plecînd de la sfîrşitul unei inspiraţii de repaus				
I C.	*Volum expirator de rezervă* (VER)	Volumul maxim de gaz care poate fi expirat plecînd de la sfîrşitul unei expiraţii de repaus				

(continuare)

	Denumirea	Definiţie	Metode de determinare	Valori normale	Abatere patologică	Interpretare
II.	*Capacitate reziduală funcţională* (CRF)	Volumul de gaz conţinut în plămîni la sfîrşitul unei expiraţii de repaus. Însumează VR şi VER.	1. diluţia He 2. pletismografie 3. spălarea N_2	variază cu — sexul — vîrsta — înălţimea	Creştere	Creşterea CRF şi VR = hiperinflaţie pulmonară prin: — diminuarea reculului elastic pulmonar (emfizem), — obstrucţie a căilor aerifere mai ales a celor mici (BPOC) — hiperinflaţie compensatoare după exereză pulmonară, în procese fibrotice localizate, deformări toracice, — asocieri ale factorilor de mai sus.
III.	*Volum rezidual* (VR)	Volumul de gaz care rămîne în plămîni la sfîrşitul unei expiraţii maxime	calcul: CRF-VER	în mod curent nu interesează decît valorile normale ale VR (v. tabelul III)	Creştere cu > 50% faţă de valoarea normală	
IV.	*Capacitate pulmonară totală* (CPT)	Volumul de gaz conţinut în plămîni la sfîrşitul unei inspiraţii maxime	calcul: CV+VR	variază cu sexul şi înălţimea (v. tabelul III)	Scădere sau creştere cu > 20%	Interpretarea abaterilor patologice depinde de volumul component care a fost modificat (CV sau VR)
V.	*Capacitate inspiratorie* (CI)	Volumul maxim de gaz care poate fi inspirat plecînd de la sfîrşitul unei expiraţii de repaus. Însumează VT şi VIR	spirografie			

CONSTANTE MECANICE PULMONARE

Denumire	Definiție	Metode de determinare	Valori normale	Abateri patologice	Interpretare
I. *Complianța pulmonară statică* (Cst)	Variația volumului pulmonar (ΔV) pentru o variație de presiune transpulmonară (ΔP) de o unitate ($l.cm\ H_2O^{-1}$), măsurate în domeniul de proporționalitate și în condiții statice (flux de aer = 0). Presiune transpulmonară = presiune barometrică — presiune pleurală	Spirografie + manometrie; presiuni esofagiene în loc de presiuni pleurale (Metoda sondei esofagiene)	Cst = 0.056 CV —0.052. Cst variază cu volumul pulmonar	creștere cu > 50% scădere cu > 50%	Creșterea semnifică diminuarea reculului elastic pulmonar = hipercomplianță (în emfizem pulmonar difuz) Scăderea se datorește fie reducerii volumului pulmonar prin scăderea numărului de unități funcționale (tuberculoză, pneumonie, atelectazie, rezecție), fie alterării fibrelor elastice (fibroze interstițiale difuze)
II. *Complianța pulmonară dinamică* (Cdin)	Variația volumului pulmonar pentru o variație de presiune transpulmonară de o unitate măsurate în condiții de ventilație, deci cu flux de aer prin conducte	id.	id. (egale cu ale Cst)	Scădere față de Cst.	Distribuție neuniformă a proprietăților mecanice (elasticitate și rezistență la flux) în plămîni: unități cu complianță mare și rezistența normală, alături de altele cu rezistență crescută și complianță mică și de altele cu valori normale pt. Cst și R. Abaterea patologică este întîlnită cel mai frecvent în obstrucția căilor aeriene mici (dar nu este patognomonică acesteia)
III. *Presiunea inspiratorie maximă* (Plmx)	Mărimea presiunii pleurale (cm H_2O) la sfîrșitul unei inspirații maxime, sau cînd volumul pulmonar este CPT	id. Presiune esofagiană pentru presiune pleurală	37.8—0.21 × vîrstă	Scădere cu > 50% Creștere cu > 50%	Scăderea semnifică diminuarea reculului elastic pulmonar, ca în emfizem Creșterea reflectă intensificarea reculului elastic, ca în fibrozele interstițiale difuze.

(*continuare*)

Denumire	Definiție	Metode de determinare	Valori normale	Abateri patologice	Interpretare
IV. *Coeficientul de retracție elastică a plămînilor* (Plmx/CPT)	Presiunea inspiratorie maximă raportată la volumul pulmonar la care a fost măsurată (cm $H_2O.l^{-1}$ CPT)	calcul	> 3.0	Scădere sub 3.0 Creștere peste 10.0	Scăderea traduce diminuarea reculului elastic pulmonar. Creșterea se observă în procesele fibrotice interstițiale. Testul este mai sensibil pentru depistarea modificărilor reculului elastic pulmonar decît Cst și PImx.
V. *Rezistența la flux în căile aeriene* (Raw)	Rezistența opusă la curgerea aerului ($cmH_2O/l.s^{-1}$) prin conductele aeriene de: — geometria căilor (calibru, lungime, unghi de bifurcație), — proprietățile fizice (viscozitate, densitate) ale aerului, — mărimea fluxului de aer	Pletismografie	< 3.0 $cmH_2O/l.s^{-1}$ (la adult)	Creștere > 3.0 $cmH_2O/l.s^{-1}$ (la adult)	Creșterea semnalează îngustarea calibrului căilor aerifere.
VI. *Conductanța specifică a căilor aerifere* (Gaw/VGIT)	Conductanța (permeabilitatea) căilor aerifere (Gaw) raportată la volumul gazos intratoracic (VGIT). Conductanța este reciproca rezistenței (Gaw = 1/Raw)	Calcul 1/Raw/VGIT	0.130—0.350 $\frac{l.s^{-1}/cm\ H_2O}{l\ VGIT}$	Scădere	Scăderea semnalează modificarea calibrului bronșic, independent de eventuala modificare a volumului pulmonar
VII. *Rezistența pulmonară la flux* (RP)	Rezistența opusă la curgerea aerului prin conductele aerifere (Raw) + rezistențele generate de proprietățile vîscoase ale țesuturilor pulmonare	Spirograma, pneumotahograma și barograma (sondă esofagiană) înregistrate simultan	< 3.0 $cmH_2O.l.s^{-1}$	Creștere > 3.0 $cmH_2O/l.s^{-1}$	Creșterea este provocată în marea majoritate a cazurilor de îngustarea calibrului căilor aerifere (ca și la Raw), dar poate contribui și mărirea rezistenței la deformare a țesuturilor neelastice pulmonare (în procese fibrotice cu sindrom obstructiv)

(continuare)

Denumire	Definiție	Metode de determinare	Valori normale	Abateri patologice	Interpretare
VIII. *Travaliul ventilator pulmonar* (WP)	Lucrul mecanic efectuat împotriva reculului elastic pulmonar și împotriva rezistenței la flux	Planimetria buclei volum-presiune transpulmonară dinamică (met. sondei esofag).	1.5—4.0 $g.cm.ml^{-1}$	Creștere	Creșterea este determinată de valoarea ridicată a reculului elastic, a rezistenței la flux ori a ambelor
IX. *Travaliul împotriva rezistenței la flux în căile aerifere* (Waw)	Lucrul mecanic efectuat pentru a înfrînge rezistențele prin frecare ce apar în conductele aerifere la trecerea curentului de aer	Planimetria buclei volum-presiune alveolară (pletismografie)	1.0 $g. cm. ml^{-1}$	Creștere	Creșterea este determinată de mărirea Raw.
X. *Costul de O_2 al ventilației*	Cantitatea de O_2 consumată de mușchii ventilatori pentru a ventila plămînii cu un litru de aer (ml $O_2.l^{-1}$)	Spirografie cu spațiu mort aparatal mărit.	0.5 ml $O_2.l^{-1}$ (în repaus) 1.2 ml$O_2.l^{-1}$ la o ventilație de 100 l. min^{-1}	Creștere	Creșterea este determinată de cele mai multe ori de mărirea Raw.

DEBITELE VENTILATORII

Denumire	Definiţie	Metode de determinare	Valori normale	Abatere patologică	Interpretare
I. *Debitul expirator maxim instantaneu de vîrf* (PEFR)	Fluxul de aer maxim ($l.s^{-1}$) realizat în cursul unei expiraţii complete şi forţate	Pneumotahografie	variază cu — sexul, — vîrsta, la copii cu înălţimea	scădere cu mai mult de 2 abateri standard faţă de medie	Scăderea PEFR poate fi determinată de: — diminuarea forţei de contracţie a muşchilor ventilatori; — diminuarea (restricţia) volumului pulmonar; — stenoze ale căilor aerifere; — micşorarea reculului elastic pulmonar.
II. *Debitul expirator maxim instantaneu la 50% CV* ($\dot{V}$Emx 50)	Fluxul de aer maxim ($l.s^{-1}$) atins în cursul unei expiraţii complete şi forţate în momentul în care s-a eliminat 50% din CV.	id.	id.	id.	Scăderea $\dot{V}$Emx poate fi determinată de: — creşterea rezistenţei la flux în căile aerifere periferice, — micsorarea reculului elastic pulmonar, — diminuarea volumului pulmonar.
III. *Volumul expirator maxim pe secundă* (VEMS)	Volumul de aer eliminat din plămîni în prima secundă a unei expiraţii complete şi forţate (ml), Este exprimat şi ca raport VEMS × 100/CV.	Spirografie	variază cu: — sexul — vîrsta — înălţimea (v. tabelul III)	Scăderea cu > 20% faţă de normal	Scăderea VEMS poate fi determinată de: — scăderea CV (restricţie volumetrică): raportul VEMS/CV rămîne normal; — stenoze ale căilor aerifere şi/sau — micşorarea reculului elastic pulmonar; raportul VEMS/CV scade (obstrucţie). — asocierea precedentelor.

(continuare)

Denumire	Definiţie	Metode de determinare	Valori normale	Abatere patologică	Interpretare
IV. *Volumul inspirator maxim pe secundă* (VIMS)	Volumul de aer inspirat în prima secundă a unei inspiraţii maxime şi rapide (ml)	Spirografie	egal cu CV	scădere	Scăderea VIMS se întîlneşte în stenozele laringo-traheale fixe ori variabile extratoracice.
V. *Debitul expirator mediu între 25 şi 75% CV* (VEM 25—75)	Volumul de gaz expirat în jumătatea mijlocie a CV în cursul unei expiraţii maxime şi forţate, raportat la timp	Spirografie	variază cu CV	scădere	v. VEMS
VI. *Ventilaţia maximă* ($\dot{V}$mx)	Volumul maxim de aer ($1 \cdot min^{-1}$) care poate fi mobilizat într-un minut, cînd subiectul examinat ventilează cît poate de adînc şi de rapid.	Spirografie, gazometrie sau pneumotahografie pt. $\dot{V}$mx dir sau VEMS × 30 pt. $\dot{V}$mx. ind.	variază cu: — sexul — vîrsta — înălţimea	scădere cu > 20% faţă de normal	Scăderea $\dot{V}$mx poate fi determinată de: — reducerea CV şi a complianţei pulmonare sau/şi de — creşterea rezistenţei la flux.

PARAMETRII CEI MAI UTILIZAŢI PENTRU EVALUAREA DISTRIBUŢIEI VENTILAŢIEI ŞI RAPORTURILOR $\dot{V}/\dot{Q}$

Denumirea	Definiţiei	Metode de determinare	Valori normale	Abateri patologice	Interpretare
Indicele de azot al expiraţiei unice	Creşterea FE_{N_2} într-un volum de 500 ml aer expirat după eliminarea primilor 750 ml ai unei expiraţii complete care urmează unei inspiraţii maxime de O_2 100%	spirografie (sau pneumotahografie) + analiză rapidă de N_2 în aerul expirat (nitrograf)	< 1.5% (pînă la 50 ani) < 4.5% (peste 50 ani)	Creştere	**Creşterea FE_{N_2} în volumul de aer menţionat traduce neuniformitatea spaţială a ventilaţiei. (Creşterea FE_{N_2} către sfîrşitul expiraţiei marchează volumul de închidere a căilor aerifere).**
Timpul de amestec intrapulmonar al heliului TAI_{He}	Timpul necesar pentru diluarea uniformă a unui gaz inert (He) în aerul conţinut în spaţiile alveolare care comunică liber cu arborele traheo-bronşic, subiectul ventilînd în circuit închis	Spirografie + analiză continuă a FEHe	< 180 s	creşte peste 180 s	**Creşterea TAIHe semnalează neuniformitatea temporală a distribuţiei ventilaţiei în spaţiile alveolare**
Spaţiul mort fiziologic Vsm fiziol	Cota din volumul curent care nu participă la schimburile gazoase, incluzînd atît spaţiul mort anatomic, cît şi pe cel alveolar	Spirografie (pt VT) + dozarea CO_2 în aerul expirat (capnografie) + măsurarea $Paco_2$ (electrod de sticlă)	La normal, Vsm fiziol = Vsm anat. (variază cu înălţimea; aproximativ 150 ml la adult sau 1/4 din VT)	Creştere cu mai mult de 50% faţă de valoarea teoretică	**Creşterea Vsm fiziol se datoreşte aproape întotdeauna creşterii spaţiului mort alveolar, iar aceasta este rezultatul ventilării spaţiilor alveolare neperfuzate sau mai puţin perfuzate decît ventilate (raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ mai mari de 0.8).**
Amestecul venos $\dot{Q}sc$	Cota din debitul cardiac care trece în circulaţia sistemică fără a se arterializa; cuprinde şuntul anatomic şi efectul şunt	Determinarea Pao_2 după minimum 20 min de respiraţie în O_2 pur	< 5%	creştere	**Creşterea $\dot{Q}sc$ în bolile pulmonare cronice se datoreşte cel mai des creşterii efectului şunt (alveole perfuzate, dar neventilate ori perfuzate în exces faţă de ventilaţia lor, raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ mai mici de 0.8). În bolile cardiace congenitale creşte şuntul anatomic (cota din debitul cardiac care trece direct din inima dreaptă în cea stîngă prin căi anormale).**

(continuare)

Denumirea	Definiţie	Metode de determinare	Valori normale	Abateri patologice	Interpretare
Gradientul alveolo-arterial de O_2 [$P(A—a)o_2$]	Diferenţa dintre presiunile parţiale alveolară şi arterială ale O_2	Măsurarea Pao_2 cu electrodul de platină şi măsurarea PAo_2 cu ajutorul unui analizor sau calculare cu ajutorul ecuaţiei aerului alveolar	Variază cu vîrsta între 2—21 mm Hg	Creştere comparativ cu valoarea teoretică cu aproximativ 50%	Creşterea $P(A—a)o_2$ poate fi determinată de: — creşterea efectului şunt (raporturi $\dot{V}/\dot{Q}$ mici), — creşterea şuntului anatomic, — îngreunarea transferului O_2 prin membrana alveolo-capilară
Parametrii cei mai utilizaţi pentru evaluarea schimburilor gazoase în plămîni					
Factorul de transfer al CO prin membrana alveolo-capilară (Tlco)	Volumul de CO transferat prin membrana alveolo-capilară într-un minut pentru o diferenţă de presiune parţială de 1 mm Hg	1. Tehnica respiraţiei unice (cea mai utilizată) 2. Tehnica ventilaţiei în regim stabil. Ambele necesită spirografie şi analiză de CO în aerul expirat	Variază cu vîrsta, cu sexul şi cu tehnica între 20 — 35 ml CO. min^{-1}. mm Hg^{-1}	Scădere faţă de valoarea teoretică cu mai mult de 10 ml CO. $min.^{-1}$ mm.Hg^{-1} la bărbaţi şi de 7 ml CO. min^{-1}. mm Hg^{-1} la femei.	Scăderea Tlco se datoreşte în general, reducerii suprafeţei de schimb gazos prin: — pierdere de ţesut pulmonar (emfizem, rezecţie), — ocluzie completă a unor căi aerifere mici (BPOC), — ocluzie regională a capilarelor pulmonare (embolii, vasoconstricţie).
Presiunea parţială a O_2 în sîngele arterial sistemic (Pao_2)	Presiunea exercitată de O_2 dizolvat în plasmă	Electrod de platină	Variază cu vîrsta între 101—78 mm Hg — Valorile măsurate în repaus se menţin şi la efort muscular pînă la puterea maximă suportată	Scădere cu mai mult de 10 mm Hg faţă de valoarea corespunzătoare vîrstei	Scăderea Pao_2 este determinată de: — diminuarea PIo_2 (hipobarism sau alterarea compoziţiei aerului inspirat), — ventilaţie pulmonară inadecvată: — hipoventilaţie alveolară, — distribuţie neuniformă a aerului ventilat, — perfuzie capilară pulmonară inadecvată (şunt) — transfer gazos inadecvat

(continuare)

Denumire	Definiție	Metode de determinare	Valori normale	Abateri patologice	Interpretare
Saturația cu O_2 a sîngelui arterial sistemic Sao_2	Cantitatea de O_2 combinată cu hemoglobina, exprimată în procente din capacitatea de fixare a O_2 a hemoglobinei	metoda spectrofotometrică este cea mai folosită actualmente	95.0—97.5% în repaus și la efort	scădere sub 94.0%	Scăderea Sao_2 survine în aceleași condiții ca scăderea Pao_2, dar Sao_2 este mai puțin sensibilă față de perturbările cauzale.
Presiunea parțială a CO_2 în sîngele arterial sistemic $Paco_2$	Presiunea exercitată de CO_2 dizolvat în plasmă	electrod de sticlă	38 mm Hg în repaus; poate să scadă discret la efort muscular	Creștere peste 45 mm Hg	Creșterea $Paco_2$ se întîlnește în hipoventilația alveolară și în șunturile anatomice dreapta-stînga mari (peste 50% din $\dot{Q}$).

BIBLIOGRAFIE GENERALĂ

1. ANTHONY, A. J. — Funktionsprüfung der Atmung, Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1962.
2. BARTELS, H., BÜCHERL, E., HERTZ, C. W., RODEWALD, G., SCHWAB, M. — Lungenfunktionsprüfungen, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959.
3. BATES, D. V., MACKLEM, P. T., CHRISTIE, R. V. — Respiratory Function in Disease, ed. a II-a W. B. Saunders Co., Philadelphia-Londra-Toronto, 1971.
4. BOUHUYS, A. — The Physiology of Breathing, Grune and Stratton Inc., New York—San Francisco—Londra, 1977.
5. COMROE, J. H., JR. — Physiologie de la respiration, Masson et Cie, Paris, 1967.
6. COMROE, J. H. JR., FORSTER, R. E., DUBOIS, A. B., BRISCOE, W. A. CARLSEN, ELISABETH — The Lung, The Yearbook Publishers Inc., Chicago, 1955.
7. COTES, J. E. — Lung Function, F. A. Davis Co., Philadelphia, 1965.
8. COURNAND, A., RICHARDS, D. W. — Physiologic Derangements of The Respiratory System. In: „Clinical Physiology" (sub red. *A. ,Grollman)*, McGraw-Hill Book Co., New York-Toronto-Londra, 1957.
9. CUMMING, G., HUNT, L. B. — Form and Function in The Human Lung, E. & S, Livingstone, Edinburgh-Londra, 1968.
10. DENOLIN, H., SADOUL, P., ORIE, G. N. — L'exploration functionnelle pulmonaire, Flammarion et Cie, Paris, 1964.
11. DUȚU ȘT. — Sindromul de obstrucție a căilor aeriene, Edit. medicală, București, 1977.
12. DUȚU, ȘT. — Fiziologia respirației. În: „Pneumologie" (sub red. *I., Bruckner, C., Anastasatu)*, Edit. medicală, București, 1965.
13. DUȚU, ȘT. — Explorarea aparatului respirator. În: „Explorarea paraclinică (sub red. *I., Teodorescu Exarcu)*, Edit. medicală, București, 1969.
14. FENN, W. O., RAHN, H. (ed.) — Handbook of Physiology, Sect. 3: „Respiration", vol. I și II, American Physiological Society, Washington 1964.
15. FILLEY, G. — Pulmonary Insufficiency and Respiratory Failure, Lea and Febiger, Philadelphia, 1968.
16. KAO, F. F. — Respiratory Physiology, Excerpta Medica, Amsterdam, 1972.
17. KAZEMI, H. — Disorders of The Respiratory System, Grune and Stratton, New York-San Francisco-Londra, 1976.
18. MURRAY, J. F. — Die normale Lungen, F. K. Schattauer, Stuttgart-New York, 1978.
19. ROSSIER, P. H., BÜHLMANN, A., WIESINGER, K. — Physiologie und Pathophysiologie der Atmung, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958.
20. SAUNDERS, K. B. — Clinical Physiology of The Lung, Blackwell Scientific Publications, Oxford-Londra-Melbourne 1977.
21. SLONIM, B. N., HAMILTON, L. H. — Respiratory Physiology, ed. a II-a, The C. V. Mosby Co., Saint Louis, 1976.
22. SYKES, M. K., McNICOL, M. W., CAMPBELL, E. J. M. — Respiratory Failure, Blackwell Scientific Publications, Oxford-Londra-Edinburgh-Melbourne, 1976.
23. WEST, J. B. — Respiratory Physiology — The Essentials, The Williams and Wilkins, Co., Baltimore, 1976.
24. WEST, J. B. — Pulmonary Pathophysiology — The Essentials, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1977.
25. WEST, J. B. — Ventilation Blood Flow and Gas Exchange, ed. a III-a, Blackwell Scientific Publications, Oxford-Londra-Edinburg — Melbourne, 1977.

INDEX ALFABETIC

D

E

F